

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 10-316617
 (43) Date of publication of application : 02.12.1998

(51) Int.Cl.

C07C 65/21
 A61K 31/19
 A61K 31/19
 A61K 31/34
 A61K 31/44
 C07C 51/06
 C07C 51/09
 C07C 69/92
 C07C235/34
 C07D213/30
 C07D307/42

(21) Application number : 09-141169

(71) Applicant : NIPPON KAYAKU CO LTD

(22) Date of filing : 16.05.1997

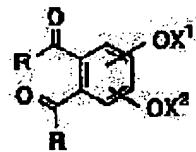
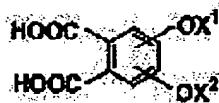
(72) Inventor : ICHIKAWA YUICHIRO
 NIITSUMA SETSUKO
 ABE MASATOSHI
 TAKAHASHI WATARU
 IKEDA RYUJI
 TAKASHIO KAZUTOSHI

(54) NEW PHTHALIC ACID DERIVATIVE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound useful as medicines such as a therapeutic agent for mycosis and a therapeutic agent, etc., for hypercholesterolemia, hyperlipidemia and arteriosclerosis.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [X1 and X2 are each a (substituted) 1-20C aliphatic hydrocarbon, a (substituted) 2-8C alkyloxyalkyl, a (substituted) 2-8C alkenyloxyalkyl or a group represented by the formula YZ [Y is a (substituted) 1-8C alkyl, a (substituted) 1-8C oxyalkyl, a (substituted) 2-8C alkyloxyalkyl or a (substituted) 2-8C alkylaminoalkyl; Z is a (substituted) aromatic ring group], e.g. 3-farnesyloxy-5-[3-(β -naphthyl) propoxylphthalic acid. The compound represented by formula I is obtained by hydrolyzing a compound represented by formula II [R is OR1 or N(R2)R3 [R1 to R3 are each a 1-6C alkyl or a (substituted) 7-10C aralkyl]].



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-316617

(43)公開日 平成10年(1998)12月2日

(51)IntCl⁶

C 07 C 65/21

A 61 K 31/19

31/34

31/44

識別記号

ABX

ADN

F I

C 07 C 65/21

A 61 K 31/19

31/34

31/44

D

ABX

ADN

審査請求 未請求 請求項の数10 FD (全 64 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平9-141169

(22)出願日

平成9年(1997)5月16日

(71)出願人 000004086

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見1丁目11番2号

(72)発明者 市川 裕一郎

東京都北区志茂3-29-16

(72)発明者 新妻 節子

東京都北区王子本町2-8-16 三玉ビル101

(72)発明者 阿部 雅年

東京都福生市熊川1113-23

(72)発明者 高橋 渉

群馬県高崎市岩鼻町239

最終頁に続く

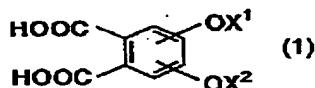
(54)【発明の名称】 新規なフタル酸誘導体

(57)【要約】

【課題】新規な真菌症治療薬等の感染症治療薬、および高コレステロール血症、高脂肪血症等の循環器疾患治療薬が望まれている。

【解決手段】一般式(1)

【化1】



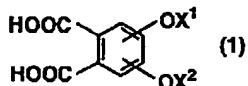
(式中、X¹、X²は、各々同一か異なり、(1)置換基を有してもよい直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基、又は(3)−YZ基を示す(Yは置換基を有してもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1～8のオキシアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又は置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルアミノアルキル基を示す。Zは置換基を有し

てもよい芳香環基を示す)。但し、X¹、X²が共に炭素数1～3のアルキル基、ベンジル基の場合を除く。]で表わされる新規なフタル酸誘導体またはその医薬上許容される塩を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中、 X^1 、 X^2 は各々同一か異なり、(1)置換基を有してもよい直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基、又は(3)−YZ基を示す(Yは置換基を有してもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1～8のオキシアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又は置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルアミノアルキル基を示す。Zは置換基を有してもよい芳香環基を示す。)但し、 X^1 、 X^2 が共に炭素数1～3のアルキル基、ベンジル基の場合を除く。]で表わされる新規なフタル酸誘導体またはその医薬上の許容される塩。

【請求項2】 置換基を有してもよい芳香環基の置換基が、一般式(4)

【化2】 $-(CH_2)_n-A^3 \quad (4)$

[式中、 A^3 は置換されてもよい芳香環基を示し、nは0～10の整数を示す]

または、一般式(5)

【化3】 $-Y^3-(CH_2)_n-A^3 \quad (5)$

[式中、 A^3 は置換されてもよい芳香環基、 Y^3 は酸素原子、アルケニレンまたはカルボニルを示し、nは0～10の整数を示す。]で表される官能基である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項3】 X^1 、 X^2 が(1)直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～15の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)水酸基で置換されてもよい炭素数3～6のアルケニルオキシアルキル基、又は(3)−YZ基において、Yが炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のオキシアルキル基、水酸素で置換されてもよい炭素数2～6のアルキルオキシアルキル基又はアルキルアミノアルキル基であり、Zがフェニル、クロルフェニル、ビフェニル、ビリジルメチル、クロルベンジル、ベンゾイル、フェノキシル、クロルフェノキシ、ベンジルフェノキシル、ベンジルオキシ、クロルベンジルオキシ、スチリルのいずれかで置換されてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

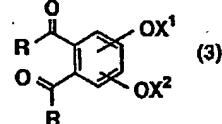
【請求項4】 X^1 、 X^2 がオクテニル、ノニル、ドデシル、ジメチルデカニル、ファルネシル、ビスホモグラニル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペ

ンチル、フェニルヘキシル、フェノキシフェニルブチル、フェノキシベンジル、フェノキシフェニルプロピル、ベンジルオキシベンジル、ベンジルフェノキシベンジル、ナフチルプロピル、ナフチルオキシエチル、ナフチルオキシプロピル、ナフチルブチル、テルフェニルメチル、ジクロロベンジルーナフチルーエチルアミノプロピルから選択される基である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項5】 3-ファルネシルオキシ-5-[3-(β -ナフチル)プロポキシ]フタル酸、3-,4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸、3-ファルネシルオキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フタル酸、3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸、3-ドデシルオキシ-4-(3-フェニルブロポキシ)フタル酸、3-,4-ビス[3-(1-ナフチルオキシ)プロポキシ]フタル酸、4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸、3-(ファルネシルオキシ)-4-[(p-テルフェニル)メトキシ]フタル酸、3-(ファルネシルオキシ)-5-[(p-テルフェニル)メトキシ]フタル酸のいずれかである請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩

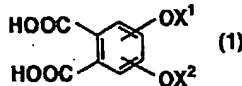
【請求項6】 一般式(3)

【化4】



[式中、RはOR¹またはN(R²)R³を示し、R¹、R²、R³は炭素数1～6の低級アルキル基または置換されてもよい炭素数7～10のアラルキル基を示す。 X^1 、 X^2 は各々同一か異なり、(1)置換基を有してもよい直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基又は(3)−YZ基を示す(Yは置換基を有してもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1～8のオキシアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又は置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルアミノアルキル基を示す。Zは置換基を有してもよい芳香環基を示す。)但し、 X^1 、 X^2 が共に炭素数1～3のアルキル基、ベンジル基の場合を除く。]で表わされる化合物を加水分解反応を行い、一般式(1)

【化5】



[式中、 X^1 、 X^2 は各々同一が異なり、(1)置換基

を有してもよい直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基、又は(3)−YZ基を示す

(Yは置換基を有してもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1～8のオキシアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又は置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルアミノアルキル基を示す。Zは置換基を有してもよい芳香環基を示す)。但し、X¹、X²が共に炭素数1～3のアルキル基、ベンジル基の場合を除く]で表わされる新規なフタル酸誘導体の製造法。

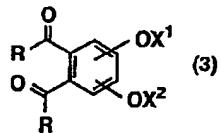
【請求項7】請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分とする感染症治療薬。

【請求項8】請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分とする高コレステロール血症、高脂血症又は動脈硬化症の治療薬。

【請求項9】請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項10】一般式(3)

【化6】



[式中、RはOR¹またはN(R²)R³を示し、R¹、R²、R³は炭素数1～6の低級アルキル基または置換されてもよい炭素数7～10のアルキル基を示す。X¹、X²は各々同一か異なり、(1)置換基を有してもよい直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基、又は(3)−YZ基を示す(Yは置換基を有してもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1～8のオキシアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～8はアルキルオキシアルキル基又は置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルアミノアルキル基を示す。Zは置換基を有してもよい芳香環基を示す)。但し、X¹、X²が共に炭素数1～3のアルキル基、ベンジル基の場合を除く]で表わされる化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、例えば真菌症治療薬、又は、高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症の治療薬等の医薬品として期待される新規なフタル酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】がん及び白血病患者の延命率の上昇、並

びに社会の高齢化に伴い、日和見感染の発生例は世界的に増加している。特に感染が真菌(カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、ムコール属など)による場合、即ち深在性真菌症は、難治性である場合が多く、深刻な問題となっている。最近では、深在性真菌症の治療には、アンホテリシンB、フルコナゾール、イトラコナゾール等が用いられている。(Paul D. Hoeprich, Progress in Drug Research, Vol. 44, 87-127 (1995))。フルコナゾール、イトラコナゾール等は、真菌細胞膜の必須構成成分であるステロールの合成を阻害して真菌の細胞膜障害を引き起こすことにより、真菌の発育を抑制するものであるが、効果及び安全性の面で理想的な薬剤とは言い難い。

【0003】また、社会の高齢化に伴い動脈硬化症ならびにそれに伴う各種疾患も増加しているが、これらの治療薬として、HMG-C_oA還元酵素阻害剤であるロバスタチン等のコレステロール合成阻害剤が用いられている。しかしながら、ロバスタチン等のHMG-C_oA還元酵素阻害剤は、コレステロール合成経路の比較的上流を阻害するため、生体に必須な他のイソブレン誘導体の合成をも阻害することが欠点である。例えば、ロバスタチン等では副作用として横紋筋融解症があることがあるが、これはコレステロール合成の中間体であるファルネシルピロフォスフェート等の合成を阻害することによると言われている。

【0004】一方、スクアレン合成酵素阻害によりコレステロール合成を阻害剤する(或いは阻害することが期待される)化合物としては、squalenestatins及びzaragozic acids [J. D. Bergstrom, Ann. Rev. Microbiol., Vol. 49, 607-639 (1995)]、特開平7-173120号公報、特開平7-138214号公報、特開平7-173120号公報、特開平7-207939号公報、特開平7-112954号公報等に記載の化合物が知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】現在、深在性真菌症の治療を目的に使用されている薬剤のうち、アスペルギルス属真菌に著効を示す薬剤は、アンホテリシンBしかない。しかし、これは腎毒性などの副作用が強く使用しにくい薬剤である。現在、安全性の高い抗アスペルギルス薬の開発が強く望まれている。又、従来の薬剤よりも副作用が少なく安全で効果的な高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症の治療薬も、現代社会で望まれているものである。

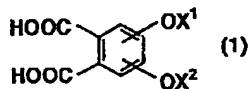
【0006】

【課題を解決するための手段】真菌細胞膜の必須構成成分であるエルゴステロール及び高脂血症の原因となるコ

レステロールの生合成経路のうち、アセチル-C₀Aを出発物質とする種々のイソブレン誘導体の生合成系からステロール生合成系に分岐する最初のステップを触媒する酵素であるスクアレン合成酵素を阻害すれば、ステロール以外の生体に必要なイソブレン誘導体、即ち、ユピキノン、ヘムA、ドリコール、イソペンテニルtRNA_A、イソプロペニルプロテイン等の生合成を阻害することなく、しかも、阻害により有害物質を蓄積せずに、選択的にステロールの生合成を抑制できるものと考えられる。そこで、本発明者らは、種々探索した結果、一般式(1)で表される化合物またはその医薬として許容されるうる塩が強いスクアレン合成酵素阻害活性、抗真菌活性、及びコレステロール生合成阻害活性を示すことを見いだし、本発明を完成した。すなわち、本発明は一般式(1)

【0007】

【化7】



(式中、X¹、X²は各々同一か異なり、(1)置換基を有してもよい直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基、又は(3)-YZ基を示す(Yは置換基を有してもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1～8のオキシアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又は置換基を有してもよい炭素数2～8のアルキルアミノアルキル基を示す。Zは置換基を有してもよい芳香環基を示す)。但し、X¹、X²が共に炭素数1～3のアルキル基、ベンジル基の場合を除く。)で表わされる新規なフタル酸誘導体またはその医薬上許容される塩に関する。

【0008】更には、本発明は一般式(1)で表される化合物またはその医薬として許容されるうる塩、その医薬品としての用途、およびその製造法に関する。更には、一般式(3)で表わされる化合物は一般式(1)で表わされる新規なフタル酸誘導体を製造するための中間体として有用であり、これらに関する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明において、直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素とは、C₁～₂₀の直鎖状アルキル基、C₁～₂₀の分岐鎖状アルキル基、C₁～₂₀の直鎖状アルケニル基、C₁～₂₀の分岐鎖状アルケニル基、C₁～₂₀の直鎖状アルカジエニル基及びアルカトリエニル基、およびC₁～₂₀の分岐鎖状アルカジエニル基及びアルカトリエニル基を示す。C₁～₂₀の直鎖状のアルキル基としては、例え

ル、エチル、プロピル、n-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、ヘキサデシル、ステアリル、アラキジル{CH₃(CH₂)₁₉-}が挙げられる。

【0010】C₁～₂₀の分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル、イソブチル、t-ブチル、5-メチルヘキシル、7-メチルオクチル、8-メチルノニル、9-メチルデシル、5、9-ジメチルデシル、3、7、11-トリメチルデシル、15-メチル-ヘキサデシル、17-メチルオクタデシル、9、9-ジメチルデシル、11、11-ジメチルデシルが挙げられる。

C₁～₂₀の直鎖状アルケニル基としては、例えば、5-ヘプテン-1-イル、6-ヘプテン-1-イル、6-オクテン-1-イル、7-オクテン-1-イル、7-ノネン-1-イル、8-ノネン-1-イル、8-デセン-1-イル、9-デセン-1-イル、10-ドデケン-1-イル、11-ドデケン-1-イル、15-ヘキサデセン-1-イル、9-ヘキサデセン-1-イル、11-オクタデセン-1-イル、16-オクタデセン-1-イル、17-オクタデセン-1-イル、10-エイコセン-1-イル{CH₃(CH₂)₈CH=CH(CH₂)₈-}が挙げられる。

【0011】C₁～₂₀の分岐鎖状アルケニル基としては、例えば、6-メチル-5-ヘプテン-1-イル、7-メチル-6-オクテン-1-イル、7-メチル-5-オクテン-1-イル、8-メチル-7-ノネン-1-イル、8-メチル-6-ノネン-1-イル、9-メチル-8-デセン-1-イル、9-メチル-7-デセン-1-イル、11-メチル-10-ドデケン-1-イル、11-メチル-9-ドデケン-1-イル、15-メチル-14-ヘキサデセン-1-イル、15-メチル-9-ヘキサデセン-1-イル、17-メチル-16-オクタデセン-1-イル、17-メチル-10-オクタデセン-1-イルが挙げられる。

【0012】C₁～₂₀の直鎖状アルカジエニル基及びアルカトリエニル基としては、例えば、2、6-オクタジエン-1-イル、3、7-ノナジエン-1-イル、4、8-デカジエン-1-イル、6、10-ドデカジエン-1-イル、12、16-オクタデカジエン-1-イル、14、18-エイコサジエン-1-イル、11、14-エイコサジエン-1-イル、2、6、10-ドデカトリエン-1-イル、が挙げられる。C₁～₂₀の分岐鎖状アルカジエニル基及びアルカトリエニル基としては、例え

ばゲラニル、ファルネシル、ビスホモグラニル、4、8-ジメチル-3、7-ノナジエン-1-イル、7、11-ジメチル-6、10-ドデカジエン-1-イル、13、17-ジメチル-12、16-オクタデカジエン-1-イルが挙げられる。

【0013】本願での直鎖又は分岐鎖状の炭素数1～20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素は置換されてもよく、置換基としては水酸基又はクロル、フッ素等のハロゲンが挙げられ、好ましくは水酸基が置換されたものである。本願において、好ましい直鎖又は分岐鎖状の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素とはC₁～C₁₅のものが好ましく、より好ましくはC₈～C₁₅のものがより好ましい。具体的には、ドデシル、2-, 6-ジメチルデカニル、7-オクテニル、グリニル、ファルネシリ、ビスホモガラニルが挙げられ特に好ましい。

【0014】本発明において、炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基とは、例えばエチルオキシエチル、プロピルオキシエチル、プロピルオキシプロピル等のアルキルオキシアルキル基、例えばアリルオキシエチル、アリルオキシプロピル、アリルオキシブチル、アリルオキシベンチル、1-メチル-2-プロパン-1-イルオキシプロピル、2-ブテン-1-イルオキシプロピル等のアルケニルオキシアルキル基を示す。これらの置換基としては水酸基またはクロル、フッ素等のハロゲンが挙げられ、好ましくは水酸基が挙げられる。本願においては、水酸基で置換されてもよい炭素数3～6のアルケニルオキシアルキル基が好ましく、具体的にはアリルオキシプロピル、3-(アリルオキシ)-2-ヒドロキシプロピルが挙げられる。

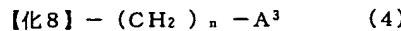
【0015】本発明において、Yの炭素数1～8のアルキル基とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等のアルキル基を示し、好ましくはC₁～₆のアルキル基が好ましい。炭素数1～8のオキシアルキル基とは、例えばオキシエチル基、オキシプロピル基、オキシブチル基、オキシベンチル基、オキシヘキシル基、オキシベンチル基、オキシオクチル基等が挙げられ、これらの中で好ましくはC₁～₆のオキシアルキル基が好ましい。炭素数2～8のアルキルオキシアルキル基とは、例えばメトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、ブトキシエチル基、ペンチルオキシエチル基、ヘキシルオキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシプロピル基、ブロポキシプロピル基、ブトキシプロピル基、ペンチルオキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシブチル基、ブロボキシブチル基、ブトキシブチル基、メトキシベンチル基、エトキシベンチル基、ブロボキシベンチル基、メトキシヘキシル基、エトキシヘキシル基、メトキシヘプチル基等が挙げられ、これらの中でC₁～C₆のアルキルオキシアルキル基が好ましい。

【0016】これら、アルキル基、オキシアルキル基、アルキルオキシアルキル基は置換されてもよく、置換基としては水酸基、クロル、フッ素等のハロゲンが挙げられる。本発明において、炭素数2～8のアルキルアミノアルキル基とは、例えばエチルアミノエチル、エチルア

ミノプロピル、プロピルアミノエチル、プロピルアミノプロピル、ブチルアミノブチル等を示す。これらは炭素又は窒素上に置換基を有してもよく、置換基としては例えばベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、フロロベンジル基、メチルベンジル基等のアラルキル基、水酸基、ハロゲンが挙げられる。好ましいアルキルアミノアルキル基としては炭素数2～6のものが好ましく、具体的にはエチルアミノプロピル、プロピルアミノエチル、プロピルアミノプロピルが挙げられる。

【0017】本発明において、Zの置換基を有してもよい芳香環基とは以下のものを示す。すなわち、本願発明において、芳香環基とは、フェニル基またはナフチル基等の単環または多環性炭素芳香環基、または芳香族複素環基を示す。芳香族複素環基とは、フラン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール等の5員環芳香族複素環基、または、ピリジン、ピリミジン等の6員環芳香族複素環基、または、これらにベンゼン環が縮環した、キノリン等の多環性複素環基を示す。中でも、フェニル基、ナフチル基、2-フリル基等が好ましい。

【0018】これら芳香環基の置換基としては、下記一般式(4)



[式中、A³は置換されてもよい芳香環基、nは0～1の整数を示す]

または、一般式(5)



[式中、A³は置換されてもよい芳香環基、Y³は酸素原子、アルケニレンまたはカルボニルを示す。nは0～10の整数を示す]で示される置換基が挙げられる。好ましくは、nは0～3の整数が好ましい。

【0019】A³の置換されていてもよい芳香環基とは、例えばクロル、フッ素等のハロゲン、水酸基が置換されていてもよい、フェニル基またはナフチル基等の単環または多環性炭素芳香環基、または芳香族複素環基を示す。芳香族複素環基とは、フラン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール等の5員環芳香族複素環基、または、ピリジン、ピリミジン等の6員環芳香族複素環基、または、これらにベンゼン環が縮環した、キノリン等の多環性複素環基を示す。

【0020】具体的には、一般式(4)で示される置換基としては、フェニル基、クロルフェニル基、p-ビフェニル基、ピリジルメチル基、クロルベンジル基等が挙げられる。

【0021】一般式(5)で示される置換基としては、アシル基、置換基を有していても良いフェノキシル基、置換基を有していても良いベンジルオキシ基、スチリル基等が挙げられる。アシル基としてはアセチル基、ベンゾイル基等が挙げられ、中でも、ベンゾイル基等が好ましい。置換基を有していても良いフェノキシル基として

は、2-フェノキシル基、3-フェノキシル基、4-フェノキシル基等が挙げられ、中でも、3-フェノキシル基、4-(3-クロロフェノキシ)基、3-(2-ベンジル)フェノキシル基等が好ましい。置換基を有しても良いベンジルオキシ基としては、2-ベンジルオキシ基、3-ベンジルオキシ基、4-ベンジルオキシ基等が挙げられ、中でも、3-ベンジルオキシ基、3-(2-クロロベンジルオキシ)基、3-(3-クロロベンジルオキシ)基、3-(4-クロロベンジルオキシ)基等が好ましい。

【0022】すなわち、本発明において、好ましい-Y基としては、Yが炭素数1~6のアルキル、炭素数1~6のオキシアルキル基、水酸基で置換されてもよい炭素数2~6のアルキルオキシアルキル基又はアルキルアミノアルキル基であり、Zがフェニル、クロルフェニル、ビフェニル、ピリジルメチル、ベンゾイル、フェノキシル、クロルフェノキシ、ベンジルフェノキシル、ベンジルオキシ、クロロベンジルオキシ、スチリルのいずれかで置換されてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基である官能基が好ましい。

【0023】更により好ましい、一般式(1)に於ける官能基X¹、X²としては、オクテニル、ノニル、ドデシル、ジメチルデカニル、ファルネシル、ビスホモグラニル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルベンチル、フェニルヘキシル、フェノキシフェニルブチル、フェノキシベンジル、フェノキシフェニルブチル、ベンジルオキシベンジル、ベンジルフェノキシベンジル、ナフチルプロピル、ナフチルオキシエチル、ナフチルオキシプロピル、ナフチルブチル、テルフェニルメチル、ジクロロベンジル-ナフチルエチラミノプロピルから選択される官能基が特に好ましい。

【0024】また、本願化合物は塩基と塩を作り、例えば、ナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム等とのアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン等の有機アルカリ塩とすることが可能であり、これらを用いても良い。

【0025】本発明において、一般式(1)で表される化合物としては、例えば、以下のような化合物が挙げられる。

3-ファルネシルオキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸
3, 4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸
3-ファルネシルオキシ-4-{4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ}フタル酸
3, 4-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸
3, 4-ビス(3-フェニルブロボキシ)フタル酸
3-ドデシルオキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸
3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸

3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸
3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸
3-ドデシルオキシ-4-(3-フェニルブロボキシ)フタル酸
【0026】3, 4-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸
3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸
10 3-ヘキシルオキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸
3-ノニルオキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸
3, 4-ビス(5, 9-ジメチルデカニルオキシ)フタル酸
3, 4-ビス(ゲラニルオキシ)フタル酸
3, 4-ビスファルネシルオキシフタル酸
3, 4-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸
20 3, 4-ビス(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フタル酸
3, 4-ビス(3-ベンジルオキシプロポキシ)フタル酸
【0027】3, 4-ビス(4-フェノキシブトキシ)フタル酸
3, 4-ビス{3-(1-ナフチルオキシ)プロポキシ}フタル酸
3, 4-ビス{2-(2-ナフチルオキシ)エトキシ}フタル酸
30 3, 4-ビス-[3-(フルブリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フタル酸
3, 4-ビス[5-(1-フリル)ベンチルオキシ]フタル酸
3, 4-ビス[5-(2-フリル)ベンチルオキシ]フタル酸
3, 4-ビス[5-(2-ピリジル)ベンチルオキシ]フタル酸
3, 4-ビス[5-(3-ピリジル)ベンチルオキシ]フタル酸
40 3, 4-ビス[5-(4-ピリジル)ベンチルオキシ]フタル酸
3, 4-ビス[5-(2-ピリミジル)ベンチルオキシ]フタル酸
【0028】3, 4-ビス[5-(4-ピリミジル)ベンチルオキシ]フタル酸
3, 4-ビス-[3-(アリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フタル酸
3, 4-ビス(4-フェニルベンジルオキシ)フタル酸
3, 4-ビス{2-(4-ビフェニルオキシ)エトキシ}フタル酸

3, 4-ビス {2-(フェネチルオキシ)エトキシ} フタル酸
 3, 4-ビス {2-(1-ナフチル)エトキシ} フタル酸
 3, 4-ビス [4-(α -ナフチル)ブトキシ] フタル酸
 3-ビスホモグラニルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ} フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ} フタル酸
 3, 4-ビス (3-フェノキシベンジルオキシ) フタル酸
 【0029】 3, 4-ビス (4-ベンジルオキシベンジルオキシ) フタル酸
 3, 4-ビス (3-ベンジルオキシベンジルオキシ) フタル酸
 4-ビスホモグラニルオキシ-3-ドデシルオキシフタル酸
 3-ドデシルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ} フタル酸
 4-ビスホモグラニルオキシ-3-(2-ナフチル)プロポキシ} フタル酸
 4-ビスホモグラニルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸
 3, 4-ビス [(7-オクテノ-1-イル)オキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [2-(4-ビフェニル)エトキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [2-(3-フェノキシフェニル)エトキシ] フタル酸
 3-ビスホモグラニルオキシ-4-(4-フェノキシブトキシ) フタル酸
 【0030】 4-ビスホモグラニルオキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ) フタル酸
 4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}-3-(5-フェニルベンチルオキシ) フタル酸
 4-ビスホモグラニルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ} フタル酸
 4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ} フタル酸
 3-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}-4-(5-フェニルベンチルオキシ) フタル酸
 3-ビスホモグラニルオキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ) フタル酸
 3, 4-ビス [2-(3-ベンゾイルフェニル)エトキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [4-(trans-スチリル)ベンジルオキシ] フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ} フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ) フタル酸
 【0031】 3-ファルネシルオキシ-4-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ} フタル酸
 4-[4-{4-(3-クロロフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(3-メチルフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 10 4-[4-{4-(2-クロロフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(2-メチルフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(4-クロロフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(4-メチルフェノキシ)フェニル}ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ) フタル酸
 4-[4-{4-(3-ベンジルオキシ)ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸
 3, 4-ビス [4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ] フタル酸
 4-(3-ベンジルオキシ)ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸
 3, 4-ビス [4-(3-ピリジルメチル)ベンジルオキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [2-(ベンジルオキシ)ベンジルオキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [(p-テルフェニル)メトキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ] フタル酸
 40 3, 4-ビス [{3-(3-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ] フタル酸
 3, 4-ビス [{3-(4-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ] フタル酸
 【0033】 3, 4-ビス {3-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸
 3, 4-ビス {3-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸
 3, 4-ビス {3-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸

4-(ファルネシルオキシ)-3-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸
 4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸
 3-(ファルネシルオキシ)-4-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸
 4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸
 3, 5-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸
 3, 5-ビス(ファルネシルオキシ)フタル酸
 【0034】3, 5-ビス{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸
 3-(ファルネシルオキシ)-5-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸
 5-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸
 5-ファルネシルオキシ-3-メトキシフタル酸
 3, 5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸
 3-メトキシ-5-[3-{N-(3, 4-ジクロロフェニル)}-2-(β -ナフチル)エチルアミノ]プロポキシ]フタル酸
 4, 5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸
 4, 5-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸
 4, 5-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸
 4, 5-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸
 【0035】これらの化合物の中でも、特に後述するようスクアレン合成酵素阻害活性及び抗真菌活性が強く示された下記化合物は特に好ましい。
 3-ファルネシルオキシ-5-[3-(β -ナフチル)プロポキシ]フタル酸
 3, 4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フタル酸
 3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸
 3-ドデシルオキシ-4-(3-フェニルプロポキシ)フタル酸
 3, 4-ビス[3-(1-ナフチルオキシ)プロポキシ]フタル酸
 4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸
 3-(ファルネシルオキシ)-4-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸
 3-(ファルネシルオキシ)-5-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸
 4-ビスホモグラニルオキシ-3-[3-(2-ナフチル)プロポキシ]フタル酸

【0036】4-ビスホモグラニルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸
 4-ビスホモグラニルオキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-4-[4-(1-ナフチル)ブトキシ]フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸
 3-ファルネシルオキシ-4-[3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ]フタル酸
 3, 4-ビス[3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ]フタル酸
 3, 4-ビス[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フタル酸
 4-(3-ベンジルオキシ)ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸
 3, 5-ビス[3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ]フタル酸
 3-メトキシ-5-[3-{N-(3, 4-ジクロロベンジル)}-2-(β -ナフチル)エチルアミノ]プロポキシ]フタル酸
 3, 4-ビス[(7-オクテン-1-イル)オキシ]フタル酸
 【0037】次に、本発明の第2の発明は一般式(1)で表わされる化合物の製造法に関するものである。すなわち、一般式(3)
 【0038】
 【化10】

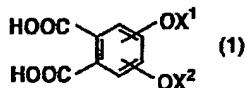
(3)

【0039】式中、RはOR¹またはN(R²)R³を示し、R¹、R²、R³は炭素数1~6の低級アルキル基または置換されてもよい炭素数7~10のアラルキル基を示す。X¹、X²は各々同一か異なり、(1)置換基を有してもよい直鎖または分岐鎖状の炭素数1~20の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素、(2)置換基を有してもよい炭素数2~8のアルキルオキシアルキル基又はアルケニルオキシアルキル基、又は(3)-YZ基を示す(Yは置換基を有してもよい炭素数1~8のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1~8のオキシアルキル基、置換基を有してもよい炭素数2~8のアルキルオキシアルキル基又は置換基を有してもよい炭素数2~8のアルキルアミノアルキル基を示す)。但し、X¹、X²が共に炭素数1~3のアルキル基、ベンジル基の場合を除く。】で表される化合物を加水分解反応を行い、一般式

(1)

【0040】

【化11】

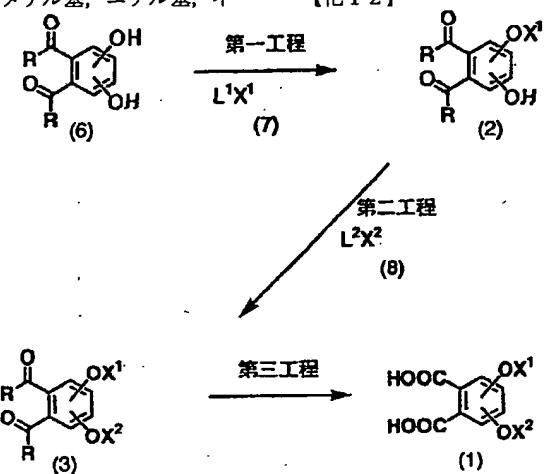


【0041】〔式中、 X^1 、 X^2 は各々前記した通り〕で表わされる新規なフタル酸誘導体の製造法に関する。ここで一般式(3)における、炭素数1-6の低級アルキル基は、炭素数1ないし6の直鎖状または分岐状のアルキル基が挙げられる。例えばメチル基、エチル基、イ

ソブロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基等が好ましい。炭素数1-7の置換または無置換のアラルキル基は、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等が挙げられる。 X^1 、 X^2 については一般式(1)において説明したものと同様である。これら一般式(1)の化合物の製造方法について以下説明する。例えば、次の式に示す工程により製造することができる。

【0042】

【化12】



【0043】上記の式に於いてR、 X^1 、 X^2 は一般式(3)で示したものと同様の官能基を示す。式(7)及び式(8)における L^1 及び L^2 は、ハロゲン原子、スルフォニルオキシ基等の脱離基、または水酸基を示し、なかでも、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が好ましい。

【0044】一般式(1)及び一般式(3)に於いて、 X^1 、 X^2 が等しい場合には、第一工程を省略することができる。即ち、 X^1 と X^2 が等しい一般式(3)の化合物は、一般式(6)の化合物に対し第二工程の反応を行うことにより、製造できる。以下に各工程について説明する。

【0045】〔第一工程〕一般式(6)で表されるジヒドロキシフタル酸ジアルキルエステル又はジヒドロキシフタル酸ジアミドをモノアルキル化し、一般式(2)で表されるモノアルコキシルモノヒドロキシフタル酸ジアルキルエステル又はモノアルコキシルモノヒドロキシフ

タル酸ジアミドを製造する工程である。一般式(6)で表されるジヒドロキシフタル酸ジアルキルエステル又はジヒドロキシフタル酸ジアミドを、溶媒中、塩基の存在下、一般式(7)で示されるアルキル化剤と反応させることにより、行われる。好ましくはヘキサメチルfosfotrikkトリアミドの共存下、行う。

【0046】反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグリム(メトキシエチルエーテル)等のエーテル系溶媒が挙げられ、特にテトラヒドロフランが好ましい。塩基としては、ソジウムジイソブロピルアミド、ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド等が挙げられ、特にソジウムビス(トリメチルシリル)アミドが好ましい。反応温度は0-150°Cの範囲、好ましくは、0-70°Cで、反応時間は0.5-4.8時間の範囲、好ましくは、1-2.4時間で行うのが良い。

【0047】〔第二工程〕一般式(2)で表されるモノ

アルコキシルモノヒドロキシフルタル酸ジアルキルエステル又はモノアルコキシルモノヒドロキシフルタル酸ジアミドをアルキル化し、一般式(3)で表されるジアルコキシルフルタル酸ジアルキルエステル又はジアルコキシルフルタル酸ジアミドを製造する工程である。一般式(2)で表されるモノアルコキシルモノヒドロキシフルタル酸ジアルキルエステル又はモノアルコキシルモノヒドロキシフルタル酸ジアミドを溶媒中、塩基の存在下、一般式(8)で示されるアルキル化剤と反応させることにより、行われる。

【0048】第一工程を省略する場合には、一般式(6)で表されるジヒドロキシフルタル酸ジアルキルエステル又はジヒドロキシフルタル酸ジアルキルアミドを、溶媒中、塩基の存在下、一般式(7)又は一般式(8)で示されるアルキル化剤と反応させることにより、行われる。この場合には、塩基及びアルキル化剤を、一般式(6)で表されるジヒドロキシフルタル酸ジアルキルエステル又はジヒドロキシフルタル酸ジアミドに対し2当量以上、好ましくは2~3当量用いて行うのが良い。

【0049】一般式(7)又は一般式(8)で示されるアルキル化剤のL¹またはL²がハロゲン原子またはスルフェニルオキシ基等の場合には、反応に用いる塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド、リチウムジソプロピルアミド等が挙げられ、特に炭酸カリウムが好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、特にジメチルホルムアミドが好ましい。反応温度は-10ないし100°Cの範囲、好ましくは、0~70°Cで、反応時間は0.5~48時間の範囲、好ましくは、1~24時間で行うのが良い。

【0050】一般式(7)又は一般式(8)で示されるアルキル化剤のL¹またはL²が水酸基等の場合には、一般式(6)で表されるジヒドロキシフルタル酸ジアルキルエステル又はジヒドロキシフルタル酸ジアルキルアミドを、溶媒中、トリフェニルfosfin、アゾジカルボン酸ジエチルの存在下、一般式(7)又は一般式(8)で示されるアルキル化剤と反応させることにより、行われる。反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられ、特にテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は-10~100°Cの範囲、好ましくは、0~50°Cで、反応時間は0.5~1週間の範囲、好ましくは、1時間~3日間で行うのが良い。

【0051】[第三工程] 一般式(3)で表されるジアルコキシルフルタル酸ジアルキルエステル又はジアルコキシルフルタル酸ジアミドの、エステル又はアミド部分を加

水分解し、一般式(1)で表されるジアルコキシルフルタル酸を製造する工程である。

【0052】Rがアルコキシル基の場合には、一般式(3)で表されるジアルコキシルフルタル酸ジアルキルエステルを、含水溶媒中、塩基と反応させることにより、行われる。反応に用いる溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等が挙げられ、特に、水、テトラヒドロフラン、メタノールの混合溶媒等が好ましい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、特に水酸化カリウムが好ましい。反応温度は-10ないし100°Cの範囲、好ましくは、0~80°Cで、反応時間は0.5時間~1週間の範囲、好ましくは、0.5~3日間で行うのが良い。

【0053】Rがアミノ基の場合には、一般式(3)で表されるジアルコキシルフルタル酸ジアミドを、溶媒中、塩基と反応させてジアルコキシルフルタル酸モノアミドとし、次いで酸で処理することにより、ジアルコキシルフルタル酸(1)に変換する。

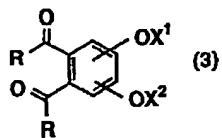
【0054】第一段階に用いる塩基としては、例えばカリウムtert-ブトキシド等が挙げられ、反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル等のエーテル系溶媒が挙げられる。反応温度は-10ないし150°Cの範囲、好ましくは、0~100°Cで、反応時間は0.5時間~1週間の範囲、好ましくは、0.5時間~3日間で行うのが良い。

【0055】第二段階のジアルコキシルフルタル酸モノアミドからジアルコキシルフルタル酸(1)への変換に用いる酸としては、酢酸等の有機カルボン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等が挙げられ、反応温度は0ないし150°Cの範囲、好ましくは、10~100°Cで、反応時間は0.5時間~24時間の範囲、好ましくは、0.5時間~10時間で行うのが良い。

【0056】Rがアミノ基の場合、一般式(3)で表されるジアルコキシルフルタル酸ジアミドからジアルコキシルフルタル酸(1)への変換は、一般式(3)で表されるジアルコキシルフルタル酸ジアミドを酸で処理することによっても行うことができる。この場合、用いる酸としては、例えば臭化水素酸と酢酸の混合物等が挙げられ、反応温度は0ないし100°Cの範囲、好ましくは、0~50°Cで、反応時間は1時間~1週間の範囲、好ましくは、10時間~4日間で行うのが良い。次に、一般式(3)

【0057】

【化13】



【0058】[式中, R, X¹, X²は前記した通り]で表される化合物は一般式(1)で表わされる新規なフタル酸誘導体を製造する上で中間体として有用である。

【0059】本発明化合物またはその医薬上の塩を高コレステロール血症、高脂血症又は動脈硬化症の治療薬として用いる場合は、単独または賦形剤あるいは担体と混合して注射剤、経口剤などとして投与される。一方、本化合物が抗真菌剤として用いられる場合は、単独または賦形剤あるいは担体と混合して注射剤、経口剤、外用剤または坐剤などとして投与される。賦形剤及び担体としては薬剤学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば液状担体として水、アルコール類もしくは大豆油、ピーナツ油、ゴマ油、ミネラル油等の動植物油または合成油が用いられ、固体担体として乳糖、マルトース、シクロロースなどの糖類、アミノ酸類、ヒドロキシプロピルセルロースなどセルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウムなどの有機酸塩などが使用される。

【0060】注射剤で使用する賦形剤はマンニトール、マルトース、デキストラン、乳糖、シクロデキストリン、コンドロイチン硫酸、ゼラチン、ヒト血清アルブミンであるが、マルトース、乳糖、コンドロイチン硫酸、ゼラチン、ヒト血清アルブミンが好ましい。これらの賦形剤と共に凍結乾燥製剤とし、それを投与時に注射用の適当な溶剤、例えば滅菌水、生理食塩水、ブドウ糖液、電解質溶液アミノ酸液等の静脈投与用液体に溶解して投与することもできる。

【0061】また、本発明における製剤の組成中にpH調整等の目的で、酸やアルカリ又は適量の緩衝剤を加えてもよい。製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが通常0.1~100重量%が好ましくは1~98重量%である。例えば注射液の場合には、通常0.1~30重量%、好ましくは1~10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。経口投与する場合には、前記固体担体もしくは液状担体とともに錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル、錠剤、顆粒、粉剤は一般に5~100重量%、好ましくは25~98重量%の有効成分を含む。

【0062】投与量は、患者の年齢、体重、症状、治療目的等により決定されるが治療量は一般に、非経口投与で0.01~100mg/kg・日程度、経口投与で0.05~500mg/kg・日程度である。

【0063】

【実施例】以下に本発明化合物の製造例について、実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら制限されるものではない。また、本発明化合物の有用性を示すために、本発明の代表化合物の薬理試験結果を試験例に示す。なお、実施例のNMR値は、特に記載した場合を除き、200MHz NMRを使用し、テトラメチルシランを内部標準として測定した値である。

【0064】実施例01-1

10 3-ヒドロキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸ジメチル(01-1)の合成
アルゴン雰囲気中、氷冷攪拌下、3, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(348mg, 1.54mmol)の無水テトラヒドロフラン(15ml)溶液中に、ヘキサメチルフォスホリックトリアミド(2.14ml, 2.20g, 12.3mmol), ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(3.38ml, 3.38mmol)及びβ-(3-ヨードプロピル)ナフタレン(501mg, 1.69mmol)を加え、室温で15時間攪拌。β-(3-ヨードプロピル)ナフタレン(100mg, 0.34mmol)を追加し、室温で更に3.5時間攪拌。氷冷攪拌下、反応液に水及び1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥。硫酸マグネシウムを濾去し、減圧下濾液の溶媒を留去して、淡黄色液体(1.00g)を得た。このものをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 140ml, n-ヘキサン-酢酸エチル6:1~5:1)により分離し、3-ヒドロキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸ジメチル(01-1, 356mg, 59%)を無色液体として得た。

【0065】NMR(CDCl₃) ppm: 11.03(1H, s), 7.75~7.83(3H, m), 7.63(1H, brs), 7.37~7.51(2H, m), 7.33(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 6.50(1H, d, J=2.5Hz), 6.48(1H, d, J=2.5Hz), 4.01(2H, t, J=6.2Hz), 3.88(3H, s), 3.88(3H, s), 2.95(2H, t, J=7.5Hz), 2.12~2.27(2H, m).

【0066】実施例01-2

3-ファルネシルオキシー-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸ジメチル(01-2)の合成
室温攪拌下、3-ヒドロキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸ジメチル(01-1, 356mg, 0.90mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)溶液中に、固体炭酸カリウム(187mg, 1.36mmol)及び臭化ファルネシル(309mg, 1.08mmol)を加え、室温で17時間攪拌。氷冷攪拌下、反応液に水を加え、エーテルで抽出。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥。硫酸マグネシウムを滤去し、減圧下濾液の溶媒を留去して、粗生成物 541 mgを得た。このものをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、80 ml, n-ヘキサン-酢酸エチル 6:1）により分離し、3-アルネシルオキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸ジメチル（01-2, 426 mg, 79%）を無色液体として得た。

[0067] NMR (CDCl₃) ppm: 7.80 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.38~7.50 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.63 (1H, d, J=2.2 Hz), 5.37~5.45 (1H, m), 5.03~5.13 (2H, m), 4.54 (2H, d, J=6.5 Hz), 4.03 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.85 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.91~2.27 (8H, m), 1.69 (3H, br s), 1.68 (3H, br s), 1.59 (6H, br s).

[0068] 実施例 01-3

3-アルネシルオキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸 (01-3) の合成

氷冷攪拌下、3-アルネシルオキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸ジメチル (01-2, 426 mg, 0.71 mmol) のメタノール (4 ml) - テトラヒドロフラン (4 ml) - 水 (2 ml) 溶液中に、85% 固形水酸化カリウム (2 g, 30.3 0 mmol) を加え、室温で3日間攪拌。反応液に2M 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥。硫酸マグネシウムを滤去し、減圧下溶媒を留去して、粗生成物 400 mgを得た。このものをエーテル-n-ヘキサンで洗浄し、3-アルネシルオキシ-5-[3-(β-ナフチル)プロポキシ]フタル酸 (01-3, 337 mg, 83%) を無色個体として得た。

[0069] MS (FAB, POS) m/z: 593 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 8.00 (2H, br s), 7.81 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.37~7.50 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.66 (1H, d, J=2.2 Hz), 5.43~5.49 (1H, m), 5.06~5.12 (2H, m), 4.63 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.06 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.9

8 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.90~2.2 (10H, m), 1.72 (3H, d, J=0.7 Hz), 1.66 (3H, d, J=0.7 Hz), 1.58 (6H, br s).

[0070] 実施例 02-1

3,4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル (02-1) の合成

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (294 mg, 1.30 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液中に、固体炭酸カリウム (539 mg, 3.90 mmol) 及びヨウ化ビスホモグラニル (988 mg, 3.38 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加え、室温で16時間攪拌。氷冷攪拌下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥。硫酸マグネシウムを滤去し、減圧下溶媒の溶媒を留去して、黄色シロップ (1.09 g)を得た。このものをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、120 ml, n-ヘキサン-酢酸エチル 14:1~9:1）により分離し、3,4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル (02-1, 600 mg, 83%) を黄色シロップとして得た。

[0071] NMR (CDCl₃) ppm: 7.739 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.900 (1H, d, J=8.7 Hz), 5.030~5.210 (4H, m), 4.041 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.030 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.944 (3H, s), 3.848 (3H, s), 1.570~2.260 (34H, m).

[0072] 実施例 02-2

3,4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸 (02-2) の合成

3,4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル (02-1, 138.6 mg, 0.2498 mmol), メタノール (6 mL), 水 (1.5 mL) 及び水酸化カリウム (1.5 g) を実施例 01-3 と同様に処理することにより、3,4-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸 (02-2, 107.2 mg, 81%)を得た。

[0073] MS (FAB, POS) m/z: 527 [M+H]⁺, 549 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 8.90 (2H, br s), 7.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.7 Hz), 5.04~5.19 (4H, m), 4.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.77~2.26 (16H, m), 1.67 (6H, d, J=2.0 Hz), 1.60 (12H, br s).

[0074] 実施例 03-1

3-ヒドロキシ-4-[4-(3-フェノキシ)フェニル]ブトキシフル酸ジメチル(03-1)の合成

アルゴン気流下、3,4-ジヒドロキシフル酸ジメチル(200.5mg, 0.8864mmol), THF(4.0mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド(0.77mL, 0.79g, 4.43mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF1M溶液(1.95mL, 1.95mmol)及び1-ヨード-4-(3-フェノキシフェニル)ブタン(374.7mg, 1.0636mmol)を実施例01-1と同様に処理することにより、3-ヒドロキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フル酸ジメチル(03-1, 228.4mg, 57%)を得た。

【0075】NMR(CDC₁₃) ppm: 8.15(1H, s), 7.27~7.37(3H, m), 7.20~7.24(1H, m), 6.80~7.14(7H, m), 4.07(2H, t, J=6.3Hz), 3.94(3H, s), 3.85(3H, s), 2.67(2H, t, J=7.1Hz), 1.71~1.96(4H, m).

【0076】実施例03-2

3-フルネシルオキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フル酸ジメチル(03-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フル酸ジメチル(03-1, 81.5mg, 0.1809mmol), 炭酸カリウム(50.0mg, 0.3618mmol), フルネシルプロミド(77.4mg, 0.2713mmol)及びDMF(4.6mL)を実施例01-2と同様に処理することにより、3-フルネシルオキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フル酸ジメチル(03-2, 103.1mg, 87%)を得た。

【0077】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.19~7.36(3H, m), 7.09(1H, tt, J=7.4, 1.5Hz), 6.79~7.02(5H, m), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 5.49(1H, td, J=7.1, 1.2Hz), 5.04~5.14(2H, m), 4.56(2H, d, J=7.4Hz), 4.06(2H, d, J=5.9Hz), 3.93(3H, s), 3.85(3H, s), 2.67(2H, t, J=6.9Hz), 1.75~2.10(12H, m), 1.67(6H, brs), 1.59(6H, brs).

【0078】実施例03-3

3-フルネシルオキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フル酸(03-3)の合成

3-フルネシルオキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フル酸ジメチル(03-2, 9

0.8mg, 0.1387mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3-フルネシルオキシ-4-[4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ]フル酸(03-3, 80.8mg, 93%)を得た。

【0079】MS(FAB, POS) m/z: 649 [M+Na]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 8.90(2H, brs), 7.80(1H, d, J=8.6Hz), 7.27~7.36(2H, m), 7.21(1H, d, J=8.6Hz), 6.79~7.12(7H, m), 5.50~5.60(1H, m), 5.03~5.13(2H, m), 4.61(2H, d, J=7.1Hz), 4.04~4.09(2H, m), 2.68(2H, t, J=6.8Hz), 1.80~2.14(12H, m), 1.66~1.68(6H, m), 1.57(6H, brs).

【0080】実施例04-1

1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3,4-ビス(4-フェニルブトキシ)ベンゼン(04-1)の合成

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、トリフェニルfosfin(141mg, 0.536mmol)の無水テトラヒドロフラン(3mL)溶液中に、アゾジカルボン酸ジエチル(84μl, 93mg, 0.536mmol)及び4-フェニル-1-ブタノール(83μl, 80mg, 0.536mmol)を加え、室温で5分攪拌。次いで、1-ジエチルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイルベンゼン(100mg, 0.357mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液を加え、室温で18時間攪拌。トリフェニルfosfin(94mg, 0.357mmol)及びアゾジカルボン酸ジエチル(84μl, 93mg, 0.536mmol)を追加し、室温で更に4時間攪拌。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(1)シリカゲル、ジクロロメタン-メタノル；2)シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル1:2)により分離し、1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3,4-ビス(4-フェニルブトキシ)ベンゼン(04-1, 108mg, 56%)を無色シロップとして得た。

【0081】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.120~7.320(10H, m), 6.931(1H, d, J=8.4Hz), 6.837(1H, d, J=8.4Hz), 4.080~4.200(1H, m), 3.850~4.080(3H, m), 3.430~3.630(1H, m), 3.080~3.410(3H, m), 2.997(3H, s), 2.911(3H, s), 2.590~2.720(4H, m), 1.68

0~1. 900 (8H, m), 1. 135 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 086 (3H, t, J=7. 2Hz).

【0082】実施例04-2

3, 4-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸(04-2)の合成

室温搅拌下, 1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3, 4-ビス(4-フェニルブトキシ)ベンゼン(04-1, 9.4mg, 0.173mmol)の酢酸(1.0ml)溶液中に, 47%臭化水素酸水溶液(0.5ml, HBr 0.235g, 2.9mmol)を加え, 室温で3日間搅拌。反応液に飽和食塩水を加え, クロロホルムで抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥。硫酸ナトリウムを滤去し, 滤液の溶媒を留去して, 粗生成物(7.4mg)を得た。このものを分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル, ジクロロメタン-メタノール-酢酸)により分離し, 3, 4-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸(04-2, 3.2mg, 41%)を, 無色シロップとして得た。

【0083】MS (ESI, NEG) m/z : 461
[M-H]⁻, 417 [M-H-CO₂]⁻, 483
[M-2H+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 610 (1H, d, J=8Hz), 7. 050~7. 300 (10H, m), 6. 612 (1H, d, J=8Hz), 3. 878 (4H, brs), 2. 600 (4H, brs), 1. 735 (8H, brs).

【0084】実施例05-1

1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3, 4-ビス(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(05-1)の合成

アルゴン雰囲気中, 冰冷搅拌下, 1-ジエチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイルベンゼン(1.12mg, 0.40mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)溶液中に, 固形炭酸カリウム(5.5mg, 0.40mmol)及び(3-ブロモプロピル)ベンゼン(6.1μl, 8.0mg, 0.40mmol)を加え, 冰冷下40分間, 次いで室温で17時間搅拌。冰冷搅拌下, 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥。硫酸ナトリウムを滤去し, 減圧下滤液の溶媒を留去して, 無色シロップ(1.45mg)を得た。このものを分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル, 1mm, ジクロロメタン-メタノール1:4:1)により分離し, 1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3, 4-ビス(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(05-1, 3.0mg, 14%)を得た。

【0085】MS (FAB) m/z : 539 [M+N_a]⁺, 517 [M+H]⁺, 472 [M-NMe₂]⁺, 444 [M-NEt₂]⁺.

IR (CHCl₃) : 1625 (C=O) cm⁻¹
NMR (CDCl₃) ppm: 7. 110~7. 340 (10H, m), 6. 937 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 827 (1H, d, J=8. 4Hz), 4. 247 (1H, dt, J=9. 0, 6. 2Hz), 3. 940~4. 070 (3H, m), 3. 626 (1H, m), 3. 380 (1H, m), 3. 080~3. 300 (2H, m), 3. 007 (3H, s), 2. 926 (3H, s), 2. 740~2. 890 (4H, m), 1. 970~2. 210 (4H, m), 1. 188 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 141 (3H, t, J=7. 2Hz).

【0086】実施例05-2

3, 4-ビス(3-フェニルプロポキシ)フタル酸(05-2)の合成

1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3, 4-ビス(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(05-1, 18.0mg, 0.348mmol), 酢酸(1.0ml)及び47%臭化水素酸水溶液(0.5ml, HBr 0.235g, 2.9mmol)を実施例04-2と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(3-フェニルプロポキシ)フタル酸(05-2, 6.3mg, 43%)を無色個体として得た。

【0087】MS (ESI, NEG) m/z : 433
[M-H]⁻, 389 [M-H-CO₂]⁻.

NMR (CDCl₃) ppm: 8. 000~8. 600 (2H, b), 7. 804 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 080~7. 340 (10H, m), 6. 886 (1H, d, J=8. 7Hz), 4. 134 (2H, t, J=6. 4Hz), 4. 030 (2H, t, J=6. 2Hz), 2. 790 (4H, t, J=6. 3Hz), 2. 000~2. 200 (4H, m).

【0088】実施例06-1

1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン(06-1)の合成

アルゴン雰囲気中, 冰冷搅拌下, 1-ジエチルカルバモイル-3, 4-ジヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイルベンゼン(2.80mg, 1.0mmol)の無水テトラヒドロフラン(6.5ml)溶液中に, ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(2.4ml, 2.4mmol)を加え, 冰冷下1時間20分搅拌。次いで, ヘキサメチルfosfオリックトリアミド(0.91ml, 8.16mg, 5mmol)及び(5-ヨードベンチル)ベンゼン(3.29mg, 1.2mmol)を加え, 室温で1時間35分, 次いで50℃で45分間搅拌, 更に4時間加热還流。減圧下反応液を濃縮し, 冰冷搅拌下, 得られた濃縮液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥。硫酸ナトリウムを滤

40 ラヒドロフラン(6.5ml)溶液中に, ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(2.4ml, 2.4mmol)を加え, 冰冷下1時間20分搅拌。次いで, ヘキサメチルfosfオリックトリアミド(0.91ml, 8.16mg, 5mmol)及び(5-ヨードベンチル)ベンゼン(3.29mg, 1.2mmol)を加え, 室温で1時間35分, 次いで50℃で45分間搅拌, 更に4時間加热還流。減圧下反応液を濃縮し, 冰冷搅拌下, 得られた濃縮液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥。硫酸ナトリウムを滤

去し、減圧下濾液の溶媒を留去して、黄色液体を得た。このものをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1 20 ml, n-ヘキサン-酢酸エチル 69 : 1）により分離し、1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン (06-1, 191 mg, 45%)を得た。

【0089】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 130 ~7. 340 (5H, m), 6. 764, 6. 809 (2H, ABq, J=8. 3 Hz), 5. 844 (1H, s), 4. 050 (2H, t, J=6. 5 Hz), 3. 200~3. 800 (1H, b), 3. 240~3. 440 (3H, m), 3. 005 (3H, s), 2. 907 (3H, s), 2. 651 (2H, t, J=7. 5 Hz), 1. 856 (2H, quintet, J=7. 2 Hz), 1. 600~1. 760 (2H, m), 1. 400~1. 600 (2H, m), 1. 151 (6H, t, J=7. 1 Hz).

【0090】実施例 06-2

3-ドデシルオキシ-1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン (06-2) の合成

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン (06-1, 90 mg, 0. 211 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液中に、固体炭酸カリウム (4. 4 mg, 0. 316 mmol) 及び1-ブロモドデカン (7. 6 μl, 7. 9 mg, 0. 316 mmol) を加え、室温で15. 5時間攪拌。冰冷攪拌下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧下濾液の溶媒を留去して、無色液体 (14. 6 mg)を得た。このものをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、4. 5 ml, n-ヘキサン-酢酸エチル 1 : 3）により分離し、3-ドデシルオキシ-1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン (06-2, 1. 13 mg, 9. 0%) を無色シロップとして得た。

【0091】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 130 ~7. 330 (5H, m), 6. 930 (1H, d, J=8. 4 Hz), 6. 840 (1H, d, J=8. 4 Hz), 3. 820~4. 160 (4H, m), 3. 100~3. 650 (4H, m), 3. 002 (3H, s), 2. 918 (3H, s), 2. 649 (2H, t, J=7. 5 Hz), 1. 100~1. 970 (m), 1. 255 (s) (26H), 1. 185 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 112 (3H, t, J=7. 3 Hz), 0. 878 (3H, t, J=6. 5 H

z).

【0092】実施例 06-3

2-ドデシルオキシ-6-ジエチルカルバモイル-3-(5-フェニルベンチルオキシ)安息香酸 (06-3) の合成

アルゴン雰囲気中、冰冷攪拌下、カリウムtert-ブキシド 1. 0 M テトラヒドロフラン溶液 (1. 68 ml, 1. 68 mmol) 溶液中に、水 (9 μl, 0. 504 mmol) を加え、冰冷下、10分間攪拌。得られた懸濁液中に、冰冷攪拌下、3-ドデシルオキシ-1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン (06-2, 1. 100 mg, 0. 168 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液加え、2時間15分加熱還流。冰冷攪拌下、反応液に2M硫酸水素カリウム (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧下濾液の溶媒を留去して、無色シロップ (9. 0 mg)を得た。このものをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、20 ml, ジクロロメタン-メタノール 19 : 1）により分離し、2-ドデシルオキシ-6-ジエチルカルバモイル-3-(5-フェニルベンチルオキシ)安息香酸 (06-3, 6. 1 mg, 6. 4%)を得た。

【0093】MS (FAB, POS) m/z: 568 [M+H]⁺

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 816 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 120~7. 330 (5H, m), 6. 833 (1H, d, J=8. 6 Hz), 4. 660 (1H, b), 3. 950~4. 120 (3H, m), 3. 790~3. 920 (1H, m), 3. 350~3. 750 (2H, m), 3. 081 (2H, q, J=7. 3 Hz), 2. 643 (2H, t, J=7. 4 Hz), 1. 300~2. 000 (29H, m), 1. 006 (3H, t, J=7. 0 Hz), 0. 877 (3H, t, J=6. 5 Hz).

【0094】実施例 06-4

3-ドデシルオキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸 (06-4) の合成

室温攪拌下、2-ドデシルオキシ-6-ジエチルカルバモイル-3-(5-フェニルベンチルオキシ)安息香酸 (06-3, 3. 9 mg, 0. 069 mmol) の酢酸 (0. 40 ml) 溶液中に、3. 6%塩酸水溶液 (0. 2 ml, HCl, 7. 2 mg, 2 mmol) を加え、80°Cで4時間10分加熱攪拌。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液の溶媒を留去して、無色固体 (3. 6 mg)を得た。このものをn-ヘキサンで洗浄し、3-ドデシルオキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸 (06-

4, 25. 6 mg, 73%)を得た。

【0095】MS (FAB, POS) m/z : 513 [M+H]⁺, 535 [M+Na]⁺, 557 [M+2Na-H]⁺, 579 [M+3Na-2H]⁺. NMR (CDCl₃) ppm: 7. 811 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 630 (2H, br s), 7. 130~7. 330 (5H, m), 6. 912 (1H, d, J=8. 7 Hz), 4. 047 (2H, t, J=6. 1 Hz), 4. 036 (2H, t, J=6. 4 Hz), 2. 652 (2H, t, J=7. 5 Hz), 1. 100~2. 000 (m), 1. 244 (s) (26 H), 0. 869 (3H, t, J=6. 5 Hz).

【0096】実施例07-1

3-ヒドロキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(07-1)の合成

アルゴン気流下, 3, 4-ジヒドロキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(423. 9 mg, 1. 5122 mmol), THF (15 mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド(1. 32 mL, 1. 360 mg, 7. 5871 mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF 1M溶液(3. 63 mL, 3. 63 mmol)及び1-ヨード-6-フェニルヘキサン(435. 8 mg, 1. 5123 mmol)を実施例06-1と同様に処理することにより, 3-ヒドロキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(07-1, 201. 7 mg, 30%)を得た。

【0097】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 00~7. 34 (5H, m), 6. 98 (1H, d, J=8. 2 Hz), 6. 75 (1H, d, J=8. 2 Hz), 5. 85 (1H, br s), 4. 07 (2H, t, J=5. 9 Hz), 3. 23~3. 85 (4H, m), 3. 00 (3H, br s), 2. 92 (3H, br s), 2. 70 (2H, t, J=7. 1 Hz), 1. 76~1. 92 (4H, m), 1. 15 (6H, t, J=7. 1 Hz).

【0098】実施例07-2

3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(07-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(07-1, 69. 8 mg, 0. 1584 mmol), DMF (1. 5 mL), 炭酸カリウム(32. 8 mg, 0. 2372 mmol)及び1-ブロモドデカン(0. 057 mL, 59. 3 mg, 0. 2379 mmol)を実施例06-2と同様に処理することにより, 3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(07-2, 42. 6 mg, 40%)を得た。

-2, 86. 3 mg, 89%)を得た。

【0099】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 14~7. 33 (5H, m), 6. 93 (1H, d, J=8. 4 Hz), 6. 84 (1H, d, J=8. 4 Hz), 4. 13, 4. 09 (1H, t, J=6. 5 Hz), 4. 02 (1H, t, J=5. 9 Hz), 3. 99 (1H, t, J=5. 9 Hz), 3. 91, 3. 86 (1H, t, J=6. 5 Hz), 3. 54 (1H, qui, J=7. 1 Hz), 3. 42 (1H, qui, J=7. 1 Hz), 3. 16~3. 26 (2H, m), 3. 00 (3H, br s), 2. 92 (3H, br s), 2. 69 (2H, t, J=7. 0 Hz), 1. 62~1. 94 (6H, m), 1. 26~1. 46 (18H, m), 1. 18 (3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 11 (3H, t, J=7. 2 Hz), 0. 88 (3H, t, J=6. 4 Hz).

【0100】実施例07-3

3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(07-3)の合成

20 カリウム-t-ブトキシドTHF 1M溶液(1. 29 mL, 1. 29 mmol), 水(0. 007 mL, 0. 3885 mmol), 3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(07-2, 78. 5 mg, 0. 1289 mmol)及びTHF (2 mL)を実施例06-3と同様に処理することにより, 3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(07-3, 67. 4 mg, 90%)を得た。

30 【0101】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 82 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 15~7. 34 (5H, m), 6. 86 (1H, d, J=8. 7 Hz), 5. 60 (1H, br s), 4. 10 (1H, t, J=6. 6 Hz), 4. 05 (2H, t, J=6. 2 Hz), 3. 89, 3. 85 (1H, t, J=6. 6 Hz), 3. 57 (1H, q, J=7. 1 Hz), 3. 54 (1H, q, J=7. 1 Hz), 3. 10 (2H, q, J=7. 1 Hz), 2. 69 (2H, t, J=6. 9 Hz), 1. 62~1. 95 (6H, m), 1. 16~1. 46 (21H, m), 1. 03 (3H, t, J=7. 1 Hz), 0. 88 (3H, t, J=6. 4 Hz).

【0102】実施例07-4

3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸(07-4)の合成

40 3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(07-3, 54. 5 mg, 0. 0937 mmol), 酢酸(3 mL)及び濃塩酸(1. 5 mL)を実施例06-4と同様に処理することにより, 3-ドデシルオキシ-4-(6-フェニ

ルヘキシルオキシ) フタル酸 (0.7-4, 26.8 mg, 5.4%) を得た。

【0103】NMR (CDCl₃) ppm: 7.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.14~7.33 (5H, m), 7.10 (2H, br s), 6.90 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.00~4.12 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.70 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.68~1.95 (6H, m), 1.28~1.51 (18H, m), 0.87 (3H, t, J=6.5 Hz).

【0104】実施例08-1

3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(08-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (99.8 mg, 0.3560 mmol), DMF (2mL), 炭酸カリウム (123.3 mg, 0.8921 mmol) 及び1-ヨード-6-フェニルヘキサン (257.0 mg, 0.8918 mmol) を実施例05-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (08-1, 18.8.8 mg, 8.8%)を得た。

【0105】NMR (CDCl₃) ppm: 7.13~7.31 (10H, m), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.84~4.17 (4H, m), 3.30~3.65 (2H, m), 3.10~3.32 (2H, m), 3.00 (3H, br s), 2.91 (3H, br s), 2.56~2.66 (4H, m), 1.32~1.91 (16H, m), 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.2 Hz).

【0106】実施例08-2

3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(08-2)の合成

カリウム-t-ブトキシドTHF 1M溶液 (2.07 mL, 2.07 mmol), 水 (0.011 mL, 0.6104 mmol), 3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (08-1, 124.1 mg, 0.2065 mmol) 及びTHF (3mL) 溶液を実施例06-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド (08-2, 107.3 mg, 9.1%)を得た。

【0107】NMR (CDCl₃) ppm: 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.12~7.31 (10H, m), 6.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.90 (1H, br s), 3.82~4.12 (4H, m), 3.48~3.61 (2H, m), 3.

0.9 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.56~2.65 (4H, m), 1.32~1.85 (16H, m), 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz).

【0108】実施例08-3

3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸(08-3)の合成

3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド (08-2, 75.7 mg, 0.1319 mmol), 酢酸 (3mL) 及び濃塩酸 (1.5 mL) を実施例06-4と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸 (08-3, 48.3 mg, 7.1%)を得た。

【0109】NMR (CDCl₃) ppm: 7.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.08~7.31 (10H, m), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.70 (2H, br s), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.99 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.92 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.57 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.25~1.92 (16H, m).

【0110】実施例09-1

3-ヒドロキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(09-1)の合成

アルゴン気流下, 3, 4-ジヒドロキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (99.8 mg, 0.3560 mmol), THF (6mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド (0.50 mL, 0.515 mg, 0.0776 mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF 1M溶液 (1.38 mL, 1.38 mmol) 及び1-ヨード-4-フェニルブタン (175.1 mg, 0.6890 mmol) を実施例06-1と同様に処理することにより, 3-ヒドロキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (09-1, 109.5 mg, 4.6%)を得た。

【0111】NMR (CDCl₃) ppm: 7.15~7.34 (5H, m), 6.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.85 (1H, br s), 4.07 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.23~3.85 (4H, m), 3.00 (3H, br s), 2.92 (3H, br s), 2.70 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.76~1.92 (4H, m), 1.15 (6H, t, J=7.1 Hz).

【0112】実施例09-2

3-デシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(09-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(09-1, 102.9mg, 0.2494mmol), DMF(4mL), 炭酸カリウム(51.7mg, 0.3741mmol)及び1-ブロモドデカン(0.0897mL, 93.3mg, 0.3744mmol)を実施例06-2と同様に処理することにより, 3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(09-2, 139.0mg, 96%)を得た。

[0113] NMR(CDC₁₃) ppm: 7.14~7.33(5H, m), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 6.84(1H, d, J=8.4Hz), 4.13, 4.09(1H, t, J=6.5Hz), 4.02(1H, t, J=5.9Hz), 3.99(1H, t, J=5.9Hz), 3.91, 3.86(1H, t, J=6.5Hz), 3.54(1H, qu i, J=7.1Hz), 3.42(1H, qu i, J=7.1Hz), 3.16~3.26(2H, m), 3.00(3H, br s), 2.92(3H, br s), 2.69(2H, t, J=7.0Hz), 1.62~1.94(6H, m), 1.26~1.46(18H, m), 1.18(3H, t, J=7.1Hz), 1.11(3H, t, J=7.2Hz), 0.88(3H, t, J=6.4Hz)。

[0114] 実施例09-3

3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(09-3)の合成
カリウム-t-ブトキシドTHF 1M溶液(2.13mL, 2.13mmol), 水(0.015mL, 0.8324mmol), 3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(09-2, 123.5mg, 0.2126mmol)及びTHF(3mL)を実施例06-3と同様に処理することにより, 3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(09-3, 109.6mg, 93%)を得た。

[0115] NMR(CDC₁₃) ppm: 7.82(1H, d, J=8.7Hz), 7.15~7.34(5H, m), 6.86(1H, d, J=8.7Hz), 5.60(1H, br s), 4.10(1H, t, J=6.6Hz), 4.05(2H, t, J=6.2Hz), 3.89, 3.85(1H, t, J=6.6Hz), 3.57(1H, q, J=7.1Hz), 3.54(1H, q, J=7.1Hz), 3.10(2H, q, J=7.1Hz), 2.69(2H, t, J=6.9Hz), 1.62~1.95(6H, m), 1.16~1.46(21H, m), 1.03(3H, t, J=7.1Hz), 0.88(3H, t, J=6.4Hz)。

[0116] 実施例09-4

3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸(09-4)の合成

3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(09-3, 92.0mg, 0.1661mmol), 酢酸(3mL)及び濃塗酸(1.5mL)を実施例06-4と同様に処理することにより, 3-ドデシルオキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フタル酸(09-4, 82.0mg, 99%)を得た。

[0117] NMR(CDC₁₃) ppm: 7.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.14~7.33(5H, m), 7.10(2H, br s), 6.90(1H, d, J=8.7Hz), 4.00~4.12(2H, m), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 2.70(2H, t, J=6.8Hz), 1.68~1.95(6H, m), 1.28~1.51(18H, m), 0.87(3H, t, J=6.5Hz)。

[0118] 実施例10-1

1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(10-1)の合成

1-ジエチルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイルベンゼン(100mg, 0.357mmol), ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(0.86mL, 0.86mmol), ヘキサメチルフォスフォリックトリニアミド(1.32mL), (3-ブロモプロピル)ベンゼン(60μl, 78mg, 0.393mmol)及び無水テトラヒドロフラン(23mL)を実施例06-1と同様に処理することにより, 1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(10-1, 51mg, 36%)を得た。

[0119] MS(FAB) m/z: 421 [M+N]_a⁺, 399 [M+H]⁺, 354 [M-NMe₂]⁺, 326 [M-NEt₂]⁺.

IR(CHCl₃): 3550(OH), 1622(C=O) cm⁻¹

40 NMR(CDC₁₃) ppm: 7.160~7.360(5H, m), 6.751, 6.777(2H, ABq, J=8.3Hz), 5.790(1H, s), 4.070(2H, t, J=6.3Hz), 3.200~3.800(1H, b), 3.230~3.440(3H, m), 3.003(3H, s), 2.905(3H, s), 2.815(2H, t, J=7.5Hz), 2.173(2H, quintet, J=6.9Hz), 1.152(6H, t, J=7.1Hz)。

[0120] 実施例10-2

3-ドデシルオキシ-1-ジエチルカルバモイル-2-

ジメチルカルバモイル-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(10-2)の合成

1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(10-1, 77mg, 0.193mmol), 1-ブロモドデカン(70μl, 72mg, 0.29mmol), 固形炭酸カリウム(40mg, 0.29mmol)及びジメチルホルムアミド(1ml)を、実施例06-2と同様に処理することにより、3-ドデシルオキシ-1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(10-2, 89mg, 82%)を無色シロップとして得た。

【0121】NMR(CDCls) ppm: 7.150~7.350(5H, m), 6.924(1H, d, J=8.3Hz), 6.822(1H, d, J=8.3Hz), 4.100~4.235(1H, m), 3.870~4.070(3H, m), 3.080~3.660(4H, m), 3.004(3H, s), 2.922(3H, s), 2.837(2H, dt, Jd=2.7Hz, Jt=7.5Hz), 2.080~2.240(2H, m), 1.650~1.810(2H, m), 1.248(s), 1.220~1.500(m)(18H), 1.192(3H, t, J=6.8Hz), 1.125(3H, t, J=7.0Hz), 0.878(3H, t, J=6.5Hz).

【0122】実施例10-3

2-ドデシルオキシ-6-ジエチルカルバモイル-3-(3-フェニルプロポキシ)安息香酸(10-3)の合成

3-ドデシルオキシ-1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼン(10-2, 88mg, 0.155mmol), カリウムtert-ブトキシド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(2.33ml, 2.33mmol), 水(14μl, 0.775mmol)及び無水テトラヒドロフラン(3ml)を、実施例06-3と同様に処理することにより、2-ドデシルオキシ-6-ジエチルカルバモイル-3-(3-フェニルプロポキシ)安息香酸(10-3, 33mg, 39%)を得た。

【0123】MS(ESI, NEG) m/z: 538 [M-H]⁻

NMR(CDCls) ppm: 7.815(1H, d, J=8.8Hz), 7.150~7.350(5H, m), 6.842(1H, d, J=8.8Hz), 4.910(1H, b), 3.860~4.200(4H, m), 3.567(2H, q, J=7.0Hz), 3.107(2H, q, J=7.1Hz), 2.836(2H, dt, Jd=1.5Hz, Jt=7.5Hz), 2.170(2H, m), 1.736(2H, quin

tet, J=6.8Hz), 1.251(s), 1.200~1.500(m)(21H), 1.036(3H, t, J=7.2Hz), 0.879(3H, t, J=6.4Hz).

【0124】実施例10-4

3-ドデシルオキシ-4-(3-フェニルプロポキシ)フタル酸(10-4)の合成

2-ドデシルオキシ-6-ジエチルカルバモイル-3-(3-フェニルプロポキシ)安息香酸(10-3, 24mg, 0.044mmol), 酢酸(0.40ml)及び3.6%塩酸水溶液(0.2ml, HCl, 72mg, 2mmol)を、実施例06-4と同様に処理することにより、3-ドデシルオキシ-4-(3-フェニルプロポキシ)フタル酸(10-4, 16.2mg, 77%)を無色個体として得た。

【0125】MS(ESI, NEG) m/z: 483 [M-H]⁻, 505 [M+Na-2H]⁻, 241 [M-2H]²⁻.

NMR(CDCls) ppm: 7.809(1H, d, J=8.7Hz), 7.160~7.360(5H, m), 6.896(1H, d, J=8.7Hz), 6.060(2H, b) 4.109(2H, t, J=6.6Hz), 4.061(2H, t, J=6.0Hz), 2.849(2H, t, J=7.5Hz), 2.175(2H, quintet, J=???Hz), 1.803(2H, quintet, J=7.3Hz), 1.235(s), 1.100~1.570(m)(18H), 0.866(3H, t, J=6.4Hz).

【0126】実施例11-1

1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3,4-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン(11-1)の合成

1-ジエチルカルバモイル-3,4-ジヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイルベンゼン(70mg, 0.25mmol), (5-ヨードプロピル)ベンゼン(205mg, 0.75mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(1ml)を、実施例05-1と同様に処理することにより、1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3,4-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)ベンゼン(11-1, 134mg, 94%)を得た。

【0127】NMR(CDCls) ppm: 7.100~7.320(10H, m), 6.929(1H, d, J=8.4Hz), 6.836(1H, d, J=8.4Hz), 3.820~4.160(4H, m), 3.090~3.650(4H, m), 2.999(3H, s), 2.913(3H, s), 2.633(2H, t, J=7.4Hz), 2.617(2H, t, J=7.4Hz), 1.370~1.940(12H,

m), 1. 171 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 088 (3H, t, J=7. 1Hz).

【0128】実施例11-2

6-ジエチルカルバモイル-2, 3-ビス(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸(11-2)の合成

1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3, 4-ビス(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゼン(11-1, 163mg, 0. 285mmol), カリウムtert-ブトキシド(1. 0Mテトラヒドロフラン溶液, 2. 85ml, 2. 853mmol), 水(15. 4μl, 0. 855mmol)及び無水テトラヒドロフラン(2. 5ml)を, 実施例06-3と同様に処理することにより, 6-ジエチルカルバモイル-2, 3-ビス(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸(11-2, 105mg, 67%)を得た。

【0129】MS (ESI, NEG) m/z : 544

[M-H]⁻

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 819 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 100~7. 320 (10H, m), 6. 842 (1H, d, J=8. 8Hz), 5. 230 (1H, b), 3. 800~4. 110 (4H, m), 3. 527 (2H, q, J=7. 0Hz), 3. 073 (2H, q, J=7. 1Hz), 2. 627 (4H, dt, Jd=1. 5Hz, Jt=7. 5Hz), 1. 380~1. 950 (12H, m), 1. 233 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 000 (3H, t, J=7. 1Hz).

【0130】実施例11-3

3, 4-ビス(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸(11-3)の合成

6-ジエチルカルバモイル-2, 3-ビス(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸(11-2, 87mg, 0. 16mmol), 酢酸(0. 60ml)及び36%塩酸水溶液(0. 3ml, HCl, 108mg, 3mmol)を, 実施例06-4と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸(11-3, 66mg, 85%)を無色固体として得た。

【0131】MS (ESI, NEG) m/z : 489

[M-H]⁻, 445 [M-CO₂]⁻.

NMR (CDCl₃) ppm: 8. 160 (2H, b), 7. 807 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 080~7. 330 (10H, m), 6. 899 (1H, d, J=8. 5Hz), 4. 037 (4H, t, J=5. 6Hz), 2. 631 (2H, t, J=7. 0Hz), 2. 614 (2H, t, J=7. 0Hz), 1. 400~1. 940 (12H, m).

【0132】実施例12-1

3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミ

ド(12-1)の合成

3-ヒドロキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(07-1, 112. 7mg, 0. 2558mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム(53. 0mg, 0. 3835mmol)及び1-ヨードヘキサン(0. 0566mL, 81. 4mg, 0. 3838mmol)を実施例06-2と同様に処理することにより, 3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(12-1, 131. 3mg, 98%)を得た。

【0133】実施例12-2

3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(12-2)の合成

カリウム-t-ブトキシドTHF 1M溶液(2. 35mL, 2. 35mmol), 水(0. 0127mL, 0. 7048mmol), 3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド(12-1, 123. 1mg, 0. 2346mmol)及びTHF (3mL)を実施例06-3と同様に処理することにより, 3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(12-2, 95. 8mg, 82%)を得た。

【0134】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 83 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 14~7. 32 (5H, m), 6. 86 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 06 (1H, br s), 4. 10, 4. 00 (1H, t, J=6. 3Hz), 4. 06 (1H, t, J=6. 5Hz), 4. 02 (1H, t, J=6. 9Hz), 3. 90, 3. 86 (1H, t, J=8. 7Hz), 3. 56 (1H, q, J=7. 1Hz), 3. 5 (1H, q, J=7. 1Hz), 3. 10 (2H, q, J=7. 1Hz), 2. 62 (2H, t, J=7. 6Hz), 1. 19~1. 88 (16H, m), 1. 25 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 03 (3H, t, J=7. 1Hz), 0. 88 (3H, t, J=6. 6Hz).

【0135】実施例12-3

3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸(12-3)の合成

3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸-1-ジエチルアミド(12-2, 80. 1mg, 0. 1610mmol), 酢酸(2mL)及び濃塩酸(1mL)を実施例06-4と同様に処理することにより, 3-ヘキシルオキシ-4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸(12-3, 55. 8mg, 78%)を得た。

【0136】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 77 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 13~7. 32

(5H, m), 7. 10 (2H, br s), 6. 88 (1H, d, J=8. 7 Hz), 4. 04 (2H, t, J=6. 3 Hz), 4. 02 (2H, t, J=6. 3 Hz), 2. 63 (2H, t, J=7. 5 Hz), 1. 24~1. 90 (16H, m), 0. 88 (3H, t, J=6. 3 Hz).

【0137】実施例13-1

1-ジエチルカルバモイル-3-ヘキシルオキシ-2-
ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルペンチルオ
キシ)ベンゼン(13-1)の合成

1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゼン(0.6-1, 46mg, 0.108mmol), 1-ヨードヘキサン(24μl, 34mg, 0.162mmol), 固形炭酸カリウム(22.4mg, 0.162mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(1ml)を実施例06-2と同様に処理することにより、1-ジエチルカルバモイル-3-ヘキシルオキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゼン(13-1, 48mg, 87%)を無色シロップとして得た。

【0138】NMR(CDC₁₃) ppm: 7. 130~7. 330 (5H, m), 6. 930 (1H, d, J=8. 4 Hz), 6. 840 (1H, d, J=8. 4 Hz), 3. 820~4. 160 (4H, m), 3. 100~3. 660 (4H, m), 3. 002 (3H, s), 2. 918 (3H, s), 2. 649 (2H, t, J=7. 5 Hz), 1. 200~2. 000 (14H, m), 1. 184 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 111 (3H, t, J=7. 2 Hz), 0. 892 (3H, t, J=6. 6 Hz).

【0139】実施例13-2

6-ジエチルカルバモイル-2-ヘキシルオキシ-3-
(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸(13-2)
の合成

1-ジエチルカルバモイル-3-ヘキシルオキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゼン(13-1, 46mg, 0.09mmol), カリウムtert-ブトキシド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(0.9ml, 0.9mmol), 水(4.9μl, 0.27mmol), 無水テトラヒドロフラン(2ml)を、実施例06-3と同様に処理することにより、6-ジエチルカルバモイル-2-ヘキシルオキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸(13-2, 45mg, 定量的)を得た。

【0140】実施例13-3

3-ヘキシルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオ
キシ)フタル酸(13-3)の合成

6-ジエチルカルバモイル-2-ヘキシルオキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸(13-2,

38mg, 0.076mmol), 酢酸(0.40ml)及び36%塩酸水溶液(0.2ml, HCl, 72mg, 2mmol)を、実施例06-4と同様に処理することにより、3-ヘキシルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸(13-3, 32mg, 94%)を無色個体として得た。

【0141】MS(ESI, NEG) m/z: 427
[M-H]⁻, 383 [M-H-CO₂]⁻, 213
[M-2H]²⁻, 855 [2M-H]⁻.

10 NMR(CDC₁₃) ppm: 8. 860 (2H, br s), 7. 795 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 130~7. 330 (5H, m), 6. 896 (1H, d, J=8. 6 Hz), 4. 034 (4H, t, J=5. 8 Hz), 2. 648 (2H, t, J=7. 3 Hz), 1. 200~2. 000 (14H, m), 0. 889 (3H, t, J=6. 0 Hz).

【0142】実施例14-1

1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル
-3-ノニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキ
シ)ベンゼン(14-1)の合成

1-ジエチルカルバモイル-3-ヒドロキシ-2-ジメチルカルバモイル-4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゼン(0.6-1, 49mg, 0.115mmol), 1-プロモノナン(33μl, 36mg, 0.173mmol), 固形炭酸カリウム(24mg, 0.173mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(1ml)を実施例06-2と同様に処理することにより、1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3-ノニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゼン(14-1, 58mg, 91%)を無色シロップとして得た。

【0143】NMR(CDC₁₃) ppm: 7. 130~7. 330 (5H, m), 6. 930 (1H, d, J=8. 3 Hz), 6. 841 (1H, d, J=8. 3 Hz), 3. 820~4. 160 (4H, m), 3. 100~3. 620 (4H, m), 3. 003 (3H, s), 2. 919 (3H, s), 2. 649 (2H, t, J=7. 4 Hz), 1. 070~1. 960 (20H, m), 1. 186 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 113 (3H, t, J=7. 3 Hz), 0. 874 (3H, t, J=6. 6 Hz).

【0144】実施例14-2

6-ジエチルカルバモイル-2-ノニルオキシ-3-
(5-フェニルペンチルオキシ)安息香酸(14-2)
の合成

1-ジエチルカルバモイル-2-ジメチルカルバモイル-3-ノニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンゼン(14-1, 57mg, 0.103mmol), カリウムtert-ブトキシド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(1.03ml, 1.03mmol),

水 ($5.6\mu l$, 0.309mmol) , 無水テトラヒドロフラン (2mL) を, 実施例06-3と同様に処理することにより, 6-ジエチルカルバモイル-2-ノニルオキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ) 安息香酸 ($14-2$, 54mg , 100%) を無色シロップとして得た。

【0145】実施例14-3

3-ノニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フタル酸 (14-3) の合成

6-ジエチルカルバモイル-2-ノニルオキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ) 安息香酸 ($14-2$, 46mg , 0.087mmol) , 酢酸 (0.40mL) 及び36%塩酸水溶液 (0.2mL , HCl , 72mg , 2mmol) を, 実施例06-4と同様に処理することにより, 3-ノニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フタル酸 ($14-3$, 34mg , 84%) を無色個体として得た。

【0146】MS (ESI, NEG) m/z : 469
 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 425 [$\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2$] $^-$, 234
 $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$, 939 [$2\text{M}-\text{H}]^{2-}$.
NMR (CDCl_3) ppm: 7.792 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.120~7.330 (5H, m), 6.893 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.770 (2H, br s), 4.038 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.026 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.649 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.200~1.960 (20H, m), 0.857 (3H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

【0147】実施例15-1

3, 4-ビス(5, 9-ジメチルデカニルオキシ) フタル酸 (15-1) の合成

3, 4-ビス(ビスホモグラニルオキシ) フタル酸 ($0.2-2$, 42.9mg , 0.0814mmol) をメタノール (3mL) に溶解し, 10% パラジウム炭素 (50% wet, 4.3mg) を加え, 水素気流下, 室温で21時間攪拌。触媒を濾去, 溶媒を溜去し, 3, 4-ビス(5, 9-ジメチルデカニルオキシ) フタル酸 ($15-1$, 39.8mg , 91%) を得た。

【0148】MS (FAB, POS) m/z : 535
 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 557 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.
NMR (CDCl_3) ppm: 7.90 (2H, br s), 7.69 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.95~4.05 (4H, m), 1.02~1.88 (28H, m), 0.86 (12H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.85 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

【0149】実施例16-1

3, 4-ビス(グラニルオキシ) フタル酸ジメチル (16-1) の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (56.7m

g, 0.2507mmol), 炭酸カリウム (103.9mg , 0.7518mmol), 臭化グラニル (163.3mg , 0.7520mmol) 及びDMF (4mL) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(グラニルオキシ) フタル酸ジメチル ($16-1$, 117.8mg , 94%) を得た。

【0150】NMR (CDCl_3) ppm: 7.74 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 5.44~5.54 (2H, m), 5.03~5.13 (2H, m), 4.66 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.56 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 1.99~2.17 (8H, m), 1.74 (3H, br s), 1.69 (3H, br s), 1.67 (6H, br s), 1.60 (6H, br s).

【0151】実施例16-2

3, 4-ビス(グラニルオキシ) フタル酸 (16-2) の合成

3, 4-ビス(グラニルオキシ) フタル酸ジメチル ($16-1$, 106.0mg , 0.2126mmol), メタノール (4mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(グラニルオキシ) フタル酸 ($16-2$, 55.1mg , 59%) を得た。

【0152】MS (FAB, POS) m/z : 493
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

NMR (CDCl_3) ppm: 7.75 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.50 (2H, br s), 5.46~5.58 (2H, m), 5.04~5.12 (2H, m), 4.57~4.65 (4H, m), 2.02~2.14 (8H, m), 1.74 (3H, br s), 1.69 (3H, br s), 1.66 (6H, br s), 1.60 (3H, br s), 1.58 (3H, br s).

【0153】実施例17-1

3, 4-ビスファルネシルオキシフタル酸ジメチル (17-1) の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (52.6mg , 0.2325mmol), DMF (3.5mL), 炭酸カリウム (96.4mg , 0.6975mmol) 及び臭化ファルネシル (157.6mL , 165.8mg , 0.5812mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビスファルネシルオキシフタル酸ジメチル ($17-1$, 141.4mg , 96%) を得た。

【0154】NMR (CDCl_3) ppm: 7.74 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 5.45~5.55 (2H, m), 5.04~5.14 (4H, m), 4.65 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.56 (2H, d, $J=7$).

3 Hz), 3. 94 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 92~2. 18 (16H, m), 1. 75 (3H, br s), 1. 69 (3H, br s), 1. 68 (6H, br s), 1. 59 (12H, br s).

【0155】実施例17-2

3, 4-ビスファルネシルオキシフタル酸(17-2)の合成

3, 4-ビスファルネシルオキシフタル酸ジメチル (17-1, 132. 2mg, 0. 2028mmol), メタノール (4mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビスファルネシルオキシフタル酸 (17-2, 123. 2mg, 97%)を得た.

【0156】MS (FAB, POS) m/z : 607 [M+H]⁺, 629 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 79 (1H, d, J = 8. 7Hz), 6. 92 (1H, d, J = 8. 7Hz), 6. 40 (2H, br s), 5. 46~5. 60 (2H, m), 5. 05~5. 12 (4H, m), 4. 65 (2H, d, J = 7. 3Hz), 4. 62 (2H, d, J = 8. 1Hz), 1. 90~2. 19 (16H, m), 1. 75 (3H, br s), 1. 71 (3H, br s), 1. 67 (6H, br s), 1. 58~1. 60 (12H, m).

【0157】実施例18-1

3, 4-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(18-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (54. 6mg, 0. 2414mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (83. 4mg, 0. 6034mmol) 及び 1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン (178. 7mg, 0. 6034mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル (18-1, 132. 7mg, 98%)を得た.

【0158】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 76~7. 81 (7H, m), 7. 65 (1H, br s), 7. 56 (1H, br s), 7. 34~7. 41 (5H, m), 7. 23~7. 28 (1H, m), 6. 86 (1H, d, J = 8. 7Hz), 4. 16 (2H, t, J = 6. 4Hz), 4. 03 (2H, t, J = 6. 2Hz), 3. 97 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 2. 10~2. 25 (4H, m).

【0159】実施例18-2

3, 4-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸(18-2)の合成

3, 4-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル (18-1, 126. 5mg, 0. 2248mmol), メタノール (4mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施

例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸 (18-2, 106. 8mg, 89%)を得た.

【0160】MS (FAB, POS) m/z : 535 [M+H]⁺.

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) ppm: 7. 66~7. 82 (8H, m), 7. 56 (1H, br s), 7. 35~7. 46 (5H, m), 7. 27 (1H, d, d, J = 8. 4, 1. 8Hz), 6. 88 (1H, d, d, J = 8. 8Hz), 4. 20 (2H, t, J = 6. 4Hz), 4. 05 (2H, t, J = 6. 3Hz), 3. 01 (2H, dd, J = 8. 4, 7. 0Hz), 2. 92 (2H, t, J = 7. 6Hz), 2. 10~2. 28 (4H, m).

【0161】実施例19-1

3, 4-ビス(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フタル酸ジメチル(19-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (54. 6mg, 0. 2414mmol) をエタノール (2mL) に溶解し, トリエチルアミン及び3-ベンジルオキシ-1-ブロビレンオキシド (94. 7mg, 0. 5767mmol) のエタノール (1mL) 溶液を加え, 22時間加熱還流. 反応液を濃縮後, 水を加えて酢酸エチルで抽出. 抽出液を飽和食塩水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥, 溶媒溜去. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し, 3, 4-ビス(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フタル酸ジメチル (19-1) のメチルエチルエステル体及びジエチルエステル体の混合物 83. 2mgを得た. (これ以上の精製は行わなかった.)

【0162】実施例19-2

3, 4-ビス(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フタル酸(19-2)の合成

上記混合物 (19-1, 61. 8mg), メタノール (4mL), THF (1mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フタル酸 (19-2, 45. 5mg, 78%)を得た.

【0163】MS (FAB, POS) m/z : 527 [M+H]⁺, 549 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) ppm: 7. 60 (1H, d, J = 8. 4Hz), 7. 16~7. 27 (10H, m), 6. 76 (1H, d, J = 8. 4Hz), 6. 20 (2H, br s), 4. 48 (2H, s), 4. 46 (2H, s), 3. 90~4. 25 (6H, m), 3. 40~3. 65 (4H, m).

【0164】実施例20-1

3, 4-ビス(3-ベンジルオキシプロポキシ)フタル酸ジメチル(20-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50. 6 mg, 0. 2237 mmol), 炭酸カリウム (92. 8 mg, 0. 6714 mmol), 3-ベンジルオキシ-1-ブロモプロパン (128. 1 mg, 0. 5591 mmol) 及びDMF (3mL) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(3-ベンジルオキシプロポキシ)フタル酸ジメチル (20-1, 110. 7 mg, 95%)を得た。

【0165】NMR (CDCl_3) ppm: 7. 75 (1H, d, $J=8. 7\text{Hz}$), 7. 24~7. 34 (10H, m), 6. 94 (1H, d, $J=8. 7\text{Hz}$), 4. 51 (2H, s), 4. 48 (2H, s), 4. 16 (2H, t, $J=6. 2\text{Hz}$), 4. 08 (2H, t, $J=6. 3\text{Hz}$), 3. 92 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 93~2. 22 (4H, m).

【0166】実施例20-2

3, 4-ビス(3-ベンジルオキシプロポキシ)フタル酸(20-2)の合成

3, 4-ビス(3-ベンジルオキシプロポキシ)フタル酸ジメチル (20-1, 97. 8 mg, 0. 1871 mmol), メタノール (4mL), THF (1mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(3-ベンジルオキシプロポキシ)フタル酸 (20-2, 6. 8 mg, 83%)を得た。

【0167】MS (FAB, POS) m/z: 495 [M+H]⁺, 517 [M+Na]⁺.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) ppm: 7. 82 (1H, d, $J=8. 7\text{Hz}$), 7. 80 (2H, br s), 7. 23~7. 35 (10H, m), 6. 96 (1H, d, $J=8. 7\text{Hz}$), 4. 52 (2H, s), 4. 48 (2H, s), 4. 17 (2H, t, $J=6. 2\text{Hz}$), 4. 12 (2H, s), 3. 66 (2H, t, $J=6. 5\text{Hz}$), 3. 62 (2H, t, $J=6. 0\text{Hz}$), 1. 98~2. 16 (4H, m).

【0168】実施例21-1

3, 4-ビス(4-フェノキシプロトキシ)フタル酸ジメチル(21-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (65. 8 mg, 0. 2909 mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (120. 6 mg, 0. 8726 mmol) 及び1-ブロモ-4-フェノキシブタン (166. 6 mg, 0. 7271 mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(4-フェノキシプロトキシ)フタル酸ジメチル (21-1, 143. 7 mg, 95%)を得た。

【0169】NMR (CDCl_3) ppm: 7. 76 (1H, d, $J=8. 6\text{Hz}$), 7. 21~7. 31 (4H, m), 6. 85~6. 97 (7H, m), 4.

1. 12 (2H, t, $J=5. 8\text{Hz}$), 4. 09 (2H, t, $J=5. 8\text{Hz}$), 4. 01 (2H, t, $J=6. 1\text{Hz}$), 4. 00 (2H, t, $J=6. 0\text{Hz}$), 3. 93 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 81~2. 11 (8H, m).

【0170】実施例21-2

3, 4-ビス(4-フェノキシプロトキシ)フタル酸(21-2)の合成

3, 4-ビス(4-フェノキシプロトキシ)フタル酸ジメチル (21-1, 127. 2 mg, 0. 2434 mmol), メタノール (4mL), THF (1mL) 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理を行い, 3, 4-ビス(4-フェノキシプロトキシ)フタル酸 (21-2, 103. 5 mg, 86%)を得た。

【0171】MS (FAB, POS) m/z: 495 [M+H]⁺, 517 [M+Na]⁺.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) ppm: 7. 80 (1H, d, $J=8. 6\text{Hz}$), 7. 21~7. 32 (4H, m), 6. 86~6. 97 (7H, m), 4. 14 (2H, t, $J=5. 7\text{Hz}$), 4. 12 (2H, t, $J=5. 6\text{Hz}$), 4. 02 (4H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 1. 87~2. 11 (8H, m).

【0172】実施例22-1

3, 4-ビス{3-(1-ナフチルオキシ)プロポキシ}フタル酸ジメチル(22-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (65. 0 mg, 0. 2874 mmol), 炭酸カリウム (119. 2 mg, 0. 8625 mmol), 1-ブロモ-3-(1-ナフチルオキシ)プロパン (190. 5 mg, 0. 7185 mmol) 及びDMF (1mL) 実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス{3-(1-ナフチルオキシ)プロポキシ}フタル酸ジメチル (22-1, 93. 1 mg, 69%)を得た。

【0173】NMR (CDCl_3) ppm: 8. 26~8. 30 (1H, m), 8. 13~8. 18 (1H, m), 7. 74~7. 82 (2H, m), 7. 74 (1H, d, $J=8. 7\text{Hz}$), 7. 21~7. 50 (8H, m), 6. 94 (1H, d, $J=8. 7\text{Hz}$), 6. 83 (1H, dd, $J=6. 9, 1. 7\text{Hz}$), 6. 54 (1H, dd, $J=7. 6, 1. 0\text{Hz}$), 4. 32 (2H, t, $J=5. 9\text{Hz}$), 4. 29 (2H, t, $J=5. 9\text{Hz}$), 4. 24 (2H, t, $J=6. 2\text{Hz}$), 3. 99 (2H, t, $J=5. 8\text{Hz}$), 3. 88 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 2. 14~2. 36 (4H, m).

【0174】実施例22-2

3, 4-ビス{3-(1-ナフチルオキシ)プロポキシ}フタル酸(22-2)の合成

3, 4-ビス{3-(1-ナフチルオキシ)プロポキ

シ} フタル酸ジメチル (22-1, 138.2 mg, 0.2324 mmol), メタノール (4 mL), THF (2 mL), 水 (1.5 mL) 及び水酸化カリウム (1.5 g) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3,4-ビス [3-(1-ナフチルオキシ) プロポキシ] フタル酸 (22-2, 101.2 mg, 77%)を得た。

【0175】MS (FAB, POS) m/z : 567 [M+H]⁺.

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) ppm: 8.25~8.30 (1H, m), 8.13~8.18 (1H, m), 7.24~7.80 (3H, m), 7.22~7.51 (8H, m), 6.94 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.85 (1H, dd, J=6.9, 1.6 Hz), 6.53 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.23~4.37 (6H, m), 3.98 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.15~2.40 (4H, m).

【0176】実施例23-1

3,4-ビス [2-(2-ナフチルオキシ)エトキシ] フタル酸ジメチル (23-1) の合成

3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (53.5 mg, 0.2365 mmol), 炭酸カリウム (98.1 mg, 0.7098 mmol), 1-ブロモ-2-(2-ナフチル)エタン (148.5 mg, 0.5914 mmol) 及びDMF (3 mL) 実施例02-1と同様に処理することにより, 3,4-ビス [2-(2-ナフチルオキシ)エトキシ] フタル酸ジメチル (23-1, 93.1 mg, 69%)を得た。

【0177】NMR (CDCl₃) ppm: 7.28~7.78 (10H, m), 7.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.96~7.14 (5H, m), 4.48 (6H, t, J=8.7 Hz), 4.23~4.28 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s).

【0178】実施例23-2

3,4-ビス [2-(2-ナフチルオキシ)エトキシ] フタル酸 (23-2) の合成

3,4-ビス [2-(2-ナフチルオキシ)エトキシ] フタル酸ジメチル (23-1, 87.7 mg, 0.1548 mmol), メタノール (4 mL), THF (6 mL), 水 (2.5 mL) 及び水酸化カリウム (2.5 g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3,4-ビス [2-(2-ナフチルオキシ)エトキシ] フタル酸 (23-2, 67.8 mg, 81%)を得た。

【0179】MS (FAB, POS) m/z : 539 [M+H]⁺.

NMR (DMSO-D₆) ppm: 7.61~7.85 (6H, m), 7.17~7.53 (8H, m), 6.99~7.04 (2H, m), 4.49~4.56 (4H, m), 4.34~4.40 (2H, m), 4.24

~4.30 (2H, m).

【0180】実施例24-1

3,4-ビス-[3-(フルフリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ] フタル酸ジメチル (24-1) の合成

アルゴン雰囲気中, 室温攪拌下, 3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50 mg, 0.221 mmol) の乾燥エタノール (3 mL) 溶液中に, フルフリルグリシルエーテル (91 μl, 102 mg, 0.663 mmol) 及びトリエチルアミン (6.2 μl, 4.5 mg, 0.0442 mmol) を加え, 19.5時間加熱還流. 減圧下溶媒を留去し, 得られた橙色シロップをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20 mL, n-ヘキサン-酢酸エチル3:1) により分離して, 3,4-ビス-[3-(フルフリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ] フタル酸ジメチル (24-1, 55 mg, 47%)を無色シロップとして得た.

【0181】NMR (CDCl₃) ppm: 7.768 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.394 (2H, m), 6.942 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.333 (4H, m), 4.503 (2H, s), 4.496 (2H, s), 3.980~4.250 (6H, m), 3.932 (3H, s), 3.858 (3H, s), 3.733 (0.5H, d, J=5.4 Hz), 3.657 (5H, d, J=?? Hz), 3.520~3.660 (4H, m), 3.334 (0.5H, d, J=3.4 Hz), 3.278 (0.5H, d, J=3.7 Hz).

【0182】実施例24-2

3,4-ビス-[3-(フルフリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ] フタル酸 (24-2) の合成

3,4-ビス-[3-(フルフリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ] フタル酸ジメチル (24-1, 45 mg, 0.084 mmol), 85%水酸化カリウム (500 mg, 7.57 mmol), メタノール (2 mL) 及び水 (0.5 mL) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3,4-ビス-[3-(フルフリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ] フタル酸 (24-02, 39 mg, 92%)を得た.

【0183】MS (FAB, POS) m/z : 507 [M+H]⁺, 529 [M+Na]⁺, 551 [M+2 Na-H]⁺, 1035 [2M+Na]⁺, 1057 [2M+2Na-H]⁺, 1079 [2M+3Na-2 H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7.595 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.320 (2H, d, J=5.0 Hz), 6.782 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.200~6.350 (4H, m), 5.490 (1H, br s), 4.456 (2H, s), 4.434 (2H, s), 3.900~4.250 (6H, m),

3. 450~3. 700 (4H, m).

【0184】実施例25-1

3, 4-ビス[5-(1-フリル)ペンチルオキシ]フタル酸ジメチル(25-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (29mg, 0. 127mmol), 1-(5-ヨードベンチル)フラン (94mg, 0. 382mmol), 乾燥ジメチルホルムアミド (1. 5ml) 及び固体炭酸カリウム (53mg, 0. 382mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビス[5-(1-フリル)ペンチルオキシ]フタル酸ジメチル (25-1, 56mg, 89%) を無色シロップとして得た。

【0185】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 742 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 280~7. 300 (2H, m), 6. 897 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 269 (2H, t, J=3Hz), 5. 977 (2H, dt, Jd=3Hz, Jt=0. 9Hz), 4. 036 (2H, t, J=6. 6Hz), 4. 002 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 927 (3H, s), 3. 847 (3H, s), 2. 650 (4H, t, J=7. 3Hz), 1. 400~1. 900 (12H, m).

【0186】実施例25-2

3, 4-ビス[5-(1-フリル)ペンチルオキシ]フタル酸(25-2)の合成

3, 4-ビス[5-(1-フリル)ペンチルオキシ]フタル酸ジメチル (25-1, 56mg, 0. 112mmol), 85%水酸化カリウム (500mg, 7. 57mmol), メタノール (2ml), テトラヒドロフラン (0. 5ml) 及び水 (0. 5ml) を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 4-ビス[5-(1-フリル)ペンチルオキシ]フタル酸 (25-2, 16mg, 30%) を無色個体として得た。

【0187】MS (FAB, POS) m/z: 471 [M+H]⁺, 493 [M+Na]⁺, 453 [M-OH]⁺, 509 [2M+H]⁺, 531 [2M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 8. 290 (2H, br), 7. 793 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 250~7. 300 (2H, m), 6. 900 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 225~6. 290 (2H, m), 5. 966 (2H, t, J=3Hz), 4. 040 (4H, t, J=6. 3Hz), 2. 651 (2H, t, J=7. 1Hz), 2. 627 (2H, t, J=7. 6Hz), 1. 400~1. 900 (12H, m).

【0188】実施例26-1

3, 4-ビス-[3-(アリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フタル酸ジエステル(26-1, ジエチルエステル及びモノエチル, モノメチルエステルの混合物)

物) の合成

アルゴン雰囲気中、3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50mg, 0. 221mmol), アリルグリシルエーテル (105μl, 101mg, 0. 884mmol), トリエチルアミン (6. 2μl, 4. 5mg, 0. 0442mmol) 及び乾燥エタノール (3ml) の混合物を3.5時間加熱還流し、反応液を実施例24-1と同様に処理して、3, 4-ビス-[3-(アリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フタル酸ジエステル (ジエチルエステル及びモノエチル, モノメチルエステルの混合物, 26-1, 80mg) を、無色シロップとして得た。

【0189】ジエチルエステル(26-1) NMR (CDCl₃) ppm: 1. 350 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 379 (3H, t, J=7. 2Hz), 3. 330 (0. 5H, brs), 3. 380 (0. 5H, brs), 3. 450~4. 300 (15H, m), 4. 260~4. 480 (4H, m), 5. 150~5. 350 (4H, m), 5. 790~6. 020 (2H, m), 6. 964 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 793 (1H, d, J=8. 7Hz).

【0190】実施例26-02】

3, 4-ビス-[3-(アリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フタル酸(26-2)の合成

3, 4-ビス-[3-(アリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フタル酸ジエステル (ジエチルエステル及びモノエチル, モノメチルエステルの混合物, 26-1, 80mg), 85%水酸化カリウム (500mg, 7. 57mmol), メタノール (2ml) 及び水 (0. 5ml) を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 4-ビス-[3-(アリルオキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フタル酸 (26-2, 60. 5mg, 84%) を無色シロップとして得た。

【0191】MS (FAB, POS) m/z: 427 [M+H]⁺, 449 [M+Na]⁺, 853 [2M+H]⁺, 409 [M-H₂O+H]⁺, 391 [M-2H₂O+H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 641 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 865 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 242 (4H, brs), 5. 740~5. 980 (2H, m), 5. 100~5. 300 (4H, m), 3. 950~4. 300 (10H, m), 3. 500~3. 700 (4H, m).

【0192】実施例27-1

3, 4-ビス(4-フェニルベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(27-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (58. 7mg, 0. 2595mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (107. 6mg, 0. 7786mmol), α-クロロ-4-フェニルトルエン (131. 5mg,

0. 6488 mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビス(4-フェニルベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(27-1, 123.6mg, 85%)を得た。

【0193】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.33~7.64(18H, m), 7.08(1H, d, J=8.8Hz), 5.26(2H, s), 5.12(2H, s), 3.90(3H, s), 3.87(3H, s).

【0194】実施例27-2

3, 4-ビス(4-フェニルベンジルオキシ)フタル酸(27-2)の合成

3, 4-ビス(4-フェニルベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(27-1, 119.6mg, 0.2141mmol), メタノール(4mL), THF(4mL), 水(2mL)及び水酸化カリウム(2.5g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 4-ビス(4-フェニルベンジルオキシ)フタル酸(27-2, 89.8mg, 79%)を得た。

【0195】MS(FAB, POS) m/Z: 531 [M+H]⁺.

NMR(DMSO-D) ppm: 12.96(2H, br s), 7.31~7.78(20H, m), 5.35(2H, s), 5.04(2H, s).

【0196】実施例28-1

3, 4-ビス{2-(4-ビフェニルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(28-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(51.1mg, 0.2259mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(93.7mg, 0.6780mmol)及び1-ブロモ-2-(4-フェニルフェノキシ)エタン(156.5mg, 0.5647mmol)を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビス{2-(4-ビフェニルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(28-1, 98.7mg, 70%)を得た。

【0197】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.23~7.54(14H, m), 7.03(1H, d, J=8.8Hz), 6.97(1H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.6, 6.2Hz), 6.87(1H, d, J=8.6, 6.2Hz), 4.38~4.47(6H, m), 4.23(1H, d, J=5.4Hz), 4.21(1H, d, J=6.2Hz), 3.92(3H, s), 3.87(3H, s).

【0198】実施例28-2

3, 4-ビス{2-(4-ビフェニルオキシ)エトキシ}フタル酸(28-2)の合成

3, 4-ビス{2-(4-ビフェニルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(28-1, 90.2mg, 0.

1458mmol), メタノール(4mL), THF(6mL), 水(2.5mL)及び水酸化カリウム(2.5g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 4-ビス{2-(4-ビフェニルオキシ)エトキシ}フタル酸(28-2, 48.0mg, 56%)を得た。

【0199】MS(FAB, POS) m/Z: 613 [M+Na]⁺.

NMR(DMSO-D) ppm: 12.82(2H, br s), 7.31(1H, d, J=8.7Hz), 7.22~7.62(15H, m), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 6.80(2H, d, J=8.7Hz), 4.38~4.52(4H, m), 4.17~4.34(4H, m).

【0200】実施例29-1

3, 4-ビス{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(29-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(58.6mg, 0.2591mmol), 炭酸カリウム(107.4mg, 0.7771mmol), 1-ブロモ-2-(フェネチルオキシ)エタン(148.4mg, 0.6477mmol)及びDMF(4.5mL)を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビス{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(29-1, 120.0mg, 89%)を得た。

【0201】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.74(1H, d, J=8.7Hz), 7.14~7.32(10H, m), 6.93(1H, d, J=8.7Hz), 4.14~4.21(4H, m), 3.92(3H, s), 3.85(3H, s), 3.81(2H, d, J=5.1, 2.5Hz), 3.72(2H, t, J=7.0Hz), 3.69(2H, t, J=7.3Hz), 3.69(2H, t, J=5.1Hz), 2.89(2H, t, J=7.3Hz), 2.87(2H, t, J=7.0Hz).

【0202】実施例29-2

3, 4-ビス{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸(29-2)の合成

3, 4-ビス{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(29-1, 112.0mg, 0.2144mmol), メタノール(4mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 4-ビス{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸(29-2, 89.2mg, 84%)を得た。

【0203】MS(FAB, POS) m/Z: 495 [M+H]⁺, 517 [M+Na]⁺.

NMR(CDC₁₃+CD₃OD) ppm: 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.15~7.29(10H, m), 6.93(1H, d, J=8.6H

z), 4. 21 (2H, t, J=5. 1Hz), 4. 20 (2H, t, J=5. 1Hz), 3. 82 (2H, d, J=5. 1, 4. 1Hz), 3. 66~3. 76 (6H, m), 2. 88 (4H, t, J=7. 0Hz).

【0204】実施例30-1

3, 4-ビス{2-(1-ナフチル)エトキシ}フタル酸ジメチル(30-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (52. 1mg, 0. 2303mmol), 炭酸カリウム (95. 5mg, 0. 6910mmol), 1-ブロモ-2-(1-ナフチル)エタン (135. 4mg, 0. 5759mmol) 及びDMF (3mL) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス{2-(1-ナフチル)エトキシ}フタル酸ジメチル (30-1, 4. 7. 4mg, 39%)を得た。

【0205】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 95~8. 08 (2H, m), 7. 69~7. 87 (4H, m), 7. 71 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 20~7. 55 (8H, m), 6. 86 (1H, d, J=8. 7Hz), 4. 33 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 29 (2H, t, J=7. 7Hz), 3. 84 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 3. 48 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 47 (2H, t, J=7. 7Hz).

【0206】実施例30-2

3, 4-ビス{2-(1-ナフチル)エトキシ}フタル酸(30-2)の合成

3, 4-ビス{2-(1-ナフチル)エトキシ}フタル酸ジメチル (30-1, 43. 9mg, 0. 0821mmol), メタノール (2mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス{2-(1-ナフチル)エトキシ}フタル酸 (30-2, 12. 4mg, 30%)を得た。

MS (FAB, POS) m/z : 507 [M+H]⁺.
【0207】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 79~8. 05 (2H, m), 7. 77~7. 87 (3H, m), 7. 75 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 54 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 39~7. 50 (4H, m), 7. 34 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 27 (1H, dd, J=7. 1, 1. 1Hz), 7. 25 (1H, dd, J=7. 1, 1. 1Hz), 7. 11 (1H, dd, J=8. 1, 7. 1Hz), 7. 06 (1H, d, J=8. 8Hz), 4. 39 (2H, t, J=6. 5Hz), 4. 14 (2H, t, J=7. 5Hz), 3. 43 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 39 (2H, t, J=7. 5Hz).

【0208】実施例31-1

3, 4-ビス[4-(α-ナフチル)ブトキシ]フタル

酸ジメチル(31-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50mg, 0. 221mmol), α-(4-ブロモブチル)ナフトレン (175mg, 0. 663mmol), 固形炭酸カリウム (92mg, 0. 663mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (2mL) を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[4-(α-ナフチル)ブトキシ]フタル酸ジメチル (31-1, 10. 5mg, 80%)を無色シロップとして得た。

【0209】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 935~8. 065 (2H, m), 7. 785~7. 865 (2H, m), 7. 730 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 645~7. 720 (2H, m), 7. 210~7. 530 (8H, m), 6. 872 (1H, d, J=8. 7Hz), 3. 990~4. 080 (4H, m), 3. 845 (3H, s), 3. 838 (3H, s), 3. 000~3. 130 (4H, m), 1. 750~1. 950 (8H, m).

【0210】実施例31-2

3, 4-ビス[4-(α-ナフチル)ブトキシ]フタル酸(31-2)の合成

3, 4-ビス[4-(α-ナフチル)ブトキシ]フタル酸ジメチル (31-1, 94mg, 0. 159mmol), 85%水酸化カリウム (500mg, 7. 57mmol), メタノール (2mL), テトラヒドロフラン (1. 0mL) 及び水 (0. 5mL) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[4-(α-ナフチル)ブトキシ]フタル酸 (31-2, 79mg, 89%)を無色個体として得た。

【0211】MS (FAB, POS) m/z : 563 [M+H]⁺, 1125 [2M+H]⁺. NMR (DMSO-D) ppm: 12. 30~13. 50 (2H, b), 7. 970~8. 080 (2H, m), 7. 840~7. 950 (2H, m), 7. 735 (2H, t, J=7. 5Hz), 7. 657 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 240~7. 560 (8H, m), 7. 119 (1H, d, J=8. 8Hz), 4. 109 (2H, s), 3. 930 (2H, s), 2. 505 (4H, s), 1. 600~1. 900 (8H, m).

【0212】実施例32-1

4-[3-(2-ナフチル)プロポキシ]-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(32-1)の合成

アルゴン気流下, 3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (500. 0mg, 2. 2105mmol), THF (2. 5mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド (1. 90mL, 1. 96g, 10. 92mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF 1M溶液 (4. 90mL, 4. 90mmol) 及び1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン (720. 0mg, 2. 43mmol)

1) を実施例01-1と同様に処理することにより、4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}-3-ヒドロキシフル酸ジメチル(32-1, 286.4mg, 33%)を得た。

【0213】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.74~7.83(2H, m), 7.63(1H, br s), 7.38~7.50(2H, m), 7.34(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 4.10(2H, t, J=6.4Hz), 3.95(3H, s), 3.85(3H, s), 2.98(2H, t, J=7.3Hz), 2.20~2.34(2H, m).

【0214】実施例32-2

3-ビスホモグラニルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(32-2)の合成
3-ヒドロキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(32-1, 95.3mg, 0.2441mmol), 炭酸カリウム(67.0mg, 0.4848mmol), ビスホモグラニルイオジド(107.0mg, 0.3662mmol), DMF(2mL)を実施例01-2と同様に処理を行い、3-ビスホモグラニルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(32-2, 122.4mg, 90%)を得た。

【0215】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.73~7.83(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.7Hz), 7.62(1H, br s), 7.38~7.50(2H, m), 7.33(1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 6.86(1H, d, J=8.7Hz), 5.13~5.23(1H, m), 5.02~5.12(1H, m), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 4.07(2H, d, J=6.2Hz), 3.96(3H, s), 3.85(3H, s), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 1.73~2.32(10H, m), 1.65(3H, br s), 1.60(3H, br s), 1.58(3H, br s).

【0216】実施例32-3

3-ビスホモグラニルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸(32-3)の合成
3-ビスホモグラニルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(32-2, 110.0mg, 0.1969mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3-ビスホモグラニルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸(32-3, 102.0mg, 98%)を得た。

【0217】MS(FAB, POS) m/z: 531

[M+H]⁺, 553 [M+Na]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 7.80(2H, br s), 7.80(1H, d, J=8.6Hz), 7.74~7.83(2H, m), 7.63(1H, br s), 7.38~7.49(2H, m), 7.34(1H, dd, J=8.4, 1.7Hz), 6.96(1H, d, J=8.6Hz), 5.14~5.24(1H, m), 5.01~5.11(1H, m), 4.16(2H, t, J=6.7Hz), 4.09(2H, t, J=6.2Hz), 2.96~3.06(2H, m), 2.15~2.33(4H, m), 1.80~2.08(6H, m), 1.63(3H, br s), 1.59(3H, br s), 1.56(3H, br s).

【0218】実施例33-1

3-ファルネシルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(33-1)の合成
3-ヒドロキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(32-1, 97.7mg, 0.2502mmol), 炭酸カリウム(69.0mg, 0.4992mmol), ファルネシルブロミド(107.0mg, 0.3751mmol)及びDMF(1mL)を実施例01-2と同様に処理することにより、3-ファルネシルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(33-1, 122.4mg, 90%)を得た。

【0219】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.78(1H, t, J=9.8Hz), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.73(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, br s), 7.37~7.51(2H, m), 7.33(1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.7Hz), 5.52~5.62(1H, m), 5.03~5.15(2H, m), 4.63(2H, d, J=7.0Hz), 4.08(2H, t, J=6.2Hz), 3.95(3H, s), 3.85(3H, s), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 1.91~2.34(10H, m), 1.73(3H, br s), 1.67(3H, br s), 1.59(6H, br s).

【0220】実施例33-2

3-ファルネシルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸(33-2)の合成
3-ファルネシルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(33-1, 121.0mg, 0.2021mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3-ファルネシルオキシ-4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸(33-2, 86.0mg, 75%)を得た。

【0221】MS(FAB, POS) m/z: 571

$[M+H]^+$, 593 $[M+Na]^+$.
 NMR ($CDCl_3$) ppm: 7.81 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.74~7.83 (2H, m), 7.70 (2H, br s), 7.64 (1H, br s), 7.38~7.49 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.3, 1.7\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 5.58~5.68 (1H, m), 5.02~5.13 (2H, m), 4.71 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.22~2.36 (2H, m), 1.91~2.12 (8H, m), 1.74 (3H, br s), 1.65 (3H, br s), 1.64 (3H, br s).

【0222】実施例34-1

3, 4-ビス(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(34-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (51.3mg, 0.2268mmol), 炭酸カリウム (94.0mg, 0.6801mmol), α -クロロ-3-フェノキシトルエン (124.0mg, 0.5670mmol) 及びDMF (3mL) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル (34-1, 127.1mg, 95%)を得た.

【0223】NMR ($CDCl_3$) ppm: 7.76 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23~7.36 (6H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.91~7.14 (12H, m), 4.99 (4H, s), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s).

【0224】実施例34-2

3, 4-ビス(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸(34-2)の合成

3, 4-ビス(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル (34-1, 114.2mg, 0.1934mmol), メタノール (3mL), THF (3mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸 (34-2, 84.3mg, 77%)を得た.

【0225】MS (FAB, POS) m/Z: 563 $[M+H]^+$.

NMR ($CDCl_3$) ppm: 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.74~7.30 (19H, m), 5.80 (2H, br s), 5.00 (2H, s), 4.94 (2H, s).

【0226】実施例35-1

3, 4-ビス(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(35-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50.0mg, 0.2211mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (91.7mg, 0.6635mmol) 及び α -クロロ-4-ベンジルオキシトルエン (120.8mg, 0.5191mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル (35-1, 129.6mg, 95%)を得た.

【0227】NMR ($CDCl_3$) ppm: 7.77 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.22~7.47 (14H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=9.5, 4.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=9.5, 4.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 5.12 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.96 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s).

【0228】実施例35-2

3, 4-ビス(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸(35-2)の合成

3, 4-ビス(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル (35-1, 104.3mg, 0.1686mmol), メタノール (3mL), THF (3mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸 (35-2, 41.5mg, 42%)を得た.

MS (FAB, POS) m/Z: 591 $[M+H]^+$, 613 $[M+Na]^+$.

【0229】NMR ($CDCl_3$) ppm: 7.81 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28~7.47 (14H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.06 (2H, s), 4.97 (2H, s).

【0230】実施例36-1

3, 4-ビス(3-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(36-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (52.4mg, 0.2317mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (96.1mg, 0.6953mmol) 及び α -クロロ-3-ベンジルオキシトルエン (134.8mg, 0.5793mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス(3-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル (36-1, 108.0mg, 75%)を得た.

【0231】NMR ($CDCl_3$) ppm: 7.77 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.24~7.40

(11H, m), 7.19 (1H, d, J=8.7Hz), 6.86~7.07 (6H, m), 7.01 (1H, d, J=8.7Hz), 5.16 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.97 (4H, s), 3.87 (3H, s), 3.85 (3H, s).

【0232】実施例36-2

3,4-ビス(3-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸(36-2)の合成

3,4-ビス(3-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(36-1, 90.3mg, 0.146mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 3,4-ビス(3-ベンジルオキシベンジルオキシ)フタル酸(35-2, 55.3mg, 64%)を得た。

【0233】MS(FAB, POS) m/Z: 591 [M+H]⁺, 613 [M+Na]⁺.
NMR(CDCl₃) ppm: 7.81 (1H, d, J=8.7Hz), 6.85~7.47 (18H, m), 7.01 (1H, d, J=8.7Hz), 5.17 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.96 (2H, s), 4.95 (2H, s).

【0234】実施例37-1

4-ベンジルオキシー-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(37-1)の合成

アルゴン気流下, 3,4-ビスベンジルオキシフタル酸ジメチル(参考例05)(250.0mg, 0.6151mmol)をアセトニトリル(10mL)-ジクロロメタン(5mL)の混合溶媒に溶解し, 外温-78℃でヨウ化トリメチルシラン(0.0919mL, 129, 2mg, 0.6457mmol)を加え, 室温まで昇温しながら18時間攪拌. 更にヨウ化トリメチルシラン(0.0300mL, 42.2mg, 0.2108mmol)を加え, 室温で3日間攪拌. 反応液に水及び希塩酸を加え, 酢酸エチルで抽出. 酢酸エチル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液, 水, 鮫食塩水の順で洗浄した後, 硫酸マグネシウムで乾燥, 溶媒溜去. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製を行い, 4-ベンジルオキシー-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(37-1, 135.2mg, 69%)を得た.

【0235】NMR(CDCl₃) ppm: 8.34 (1H, brs), 7.33~7.43 (5H, m), 7.25 (1H, d, J=8.4Hz), 6.96 (1H, d, J=8.4Hz), 5.19 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s).

【0236】実施例37-2

4-ベンジルオキシー-3-ドデシルオキシフタル酸ジメチル(37-2)の合成

4-ベンジルオキシー-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(37-1, 107.8mg, 0.3408mmol

1), DMF(3mL), 炭酸カリウム(94.2mg, 0.6816mmol)及び1-ブロモドекサン(127.4mg, 0.5112mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-ベンジルオキシー-3-ドデシルオキシフタル酸ジメチル(37-2, 162.8mg, 99%)を得た.

【0237】NMR(CDCl₃) ppm: 7.73 (1H, d, J=8.7Hz), 7.33~7.44 (5H, m), 6.97 (1H, d, J=8.7Hz), 5.17 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.84 (3H, s), 1.61~1.75 (2H, m), 1.25~1.39 (18H, m), 0.88 (3H, t, J=6.5Hz).

【0238】実施例37-3

3-ドデシルオキシー-4-ヒドロキシフタル酸ジメチル(37-3)の合成

4-ベンジルオキシー-3-ドデシルオキシフタル酸ジメチル(37-2, 147.5mg, 0.3044mmol)をメタノール(5mL)に溶解し, 10%パラジウム炭素(50%wet, 15mg)を加え, 水素気流下, 室温で2時間攪拌. 触媒を濾去, 溶媒を溜去し, 3-ドデシルオキシー-4-ヒドロキシフタル酸ジメチル(37-3, 118.0mg, 98%)を得た.

【0239】NMR(CDCl₃) ppm: 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7Hz), 6.04 (1H, brs), 3.99 (2H, t, J=6.6Hz), 3.96 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.68~1.82 (2H, m), 1.27~1.44 (18H, m), 0.88 (3H, t, J=6.4Hz).

【0240】実施例37-4

4-ビスホモグラニルオキシー-3-ドデシルオキシフタル酸ジメチル(37-4)の合成

3-ドデシルオキシー-4-ヒドロキシフタル酸ジメチル(37-3, 55.0mg, 0.1394mmol), DMF(2mL), 炭酸カリウム(38.5mg, 0.2786mmol)及びビスホモグラニルプロミド(61.6mg, 0.2091mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-ビスホモグラニルオキシー-3-ドデシルオキシフタル酸ジメチル(37-4, 72.2mg, 93%)を得た.

【0241】NMR(CDCl₃) ppm: 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 5.03~5.19 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6Hz), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 1.64~2.25 (10H, m), 1.67 (3H, d, J=1.0Hz), 1.59 (6H, brs), 1.26~1.45 (18H, m), 0.88 (3H, t, J=6.5).

【0242】実施例37-5

4-ビスホモグラニルオキシ-3-ドデシルオキシフタル酸(37-5)の合成

4-ビスホモグラニルオキシ-3-ドデシルオキシフタル酸ジメチル(37-4, 55.8mg, 0.0999mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、4-ビスホモグラニルオキシ-3-ドデシルオキシフタル酸(37-5, 29.4mg, 55%)を得た。

【0243】MS(FAB, POS) m/Z: 531 [M+H]⁺, 553 [M+Na]⁺.
NMR(CDCl₃) ppm: 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 6.88(1H, d, J=8.7Hz), 6.40(2H, brs), 5.04~5.20(2H, m), 4.06(2H, t, J=6.3Hz), 4.03(2H, t, J=5.9Hz), 1.56~2.26(10H, m), 1.67(3H, s), 1.60(6H, s), 1.20~1.48(18H, m), 0.87(3H, t, J=6.4Hz).

【0244】実施例38-1

3-ドデシルオキシ-4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸ジメチル(38-1)の合成

3-ドデシルオキシ-4-ヒドロキシフタル酸ジメチル(37-3, 56.2mg, 0.1425mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(39.4mg, 0.2851mmol)及び1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン(63.3mg, 0.2137mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより、3-ドデシルオキシ-4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸ジメチル(38-1, 73.9mg, 92%)を得た。

【0245】NMR(CDCl₃) ppm: 7.79(2H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=9.4Hz), 7.63(1H, brs), 7.44(1H, t, J=9.4, 1.8Hz), 7.44(1H, dd, J=9.4, 1.8Hz), 7.33(1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.07(4H, t, J=6.6Hz), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 2.29(1H, q, J=6.2Hz), 2.23(1H, q, J=6.6Hz), 1.80(1H, q, J=6.6Hz), 1.72(1H, q, J=6.2Hz), 1.17~1.56(18H, m), 0.85(3H, t, J=6.5Hz).

【0246】実施例38-2

3-ドデシルオキシ-4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸(38-2)の合成

3-ドデシルオキシ-4-(3-(2-ナフチル)プロ

ポキシ)フタル酸ジメチル(38-1, 58.8mg, 0.1045mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様の処理を行い、3-ドデシルオキシ-4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸(38-2, 48.1mg, 86%)を得た。

【0247】MS(FAB, POS) m/Z: 535 [M+H]⁺, 557 [M+Na]⁺.

NMR(CDCl₃) ppm: 7.76~7.83(3H, m), 7.76(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, brs), 7.44(1H, dd, J=9.4, 9.4Hz), 7.44(1H, dd, J=9.4, 1.8Hz), 7.34(1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 6.85(1H, d, J=8.7Hz), 6.40(2H, brs), 4.12(2H, t, J=6.7Hz), 4.07(2H, t, J=5.9Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 2.19~2.32(2H, m), 1.15~1.56(18H, m), 0.85(3H, t, J=6.5Hz).

【0248】実施例39-1

4-ビスホモグラニルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(39-1)の合成

アルゴン気流下、3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(500.0mg, 2.2105mmol), THF(25mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド(1.90mL, 1.96g, 10.92mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF1M溶液(4.90mL, 4.90mmol)及びヨウ化ビスホモグラニル(710.0mg, 2.4298mmol)を実施例01-1と同様に処理することにより、4-ビスホモグラニルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(39-1, 175.4mg, 20%)を得た。

【0249】NMR(CDCl₃) ppm: 7.95(1H, s), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 6.90(1H, d, J=8.5Hz), 5.03~5.18(2H, m), 4.08(2H, t, J=6.5Hz), 3.95(3H, s), 3.86(3H, s), 1.83~2.24(8H, m), 1.67(3H, brs), 1.60(6H, brs).

【0250】実施例39-2

4-ビスホモグラニルオキシ-3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸ジメチル(39-2)の合成

4-ビスホモグラニルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(39-1, 49.2mg, 0.1260mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(34.8mg, 0.2518mmol)及び1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン(56.0mg, 0.1891mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより、4-ビスホモグラニルオキシ-3-(3-(2-

フチル) プロポキシ] フタル酸ジメチル (39-2, 6.0. 8 mg, 86%) を得た。

【0251】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 80 (1H, d, J=9. 6 Hz), 7. 77 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 75 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 65 (1H, br s), 7. 43 (1H, dd, J=9. 6, 2. 1 Hz), 7. 43 (1H, dd, J=9. 6, 9. 6 Hz), 7. 37 (1H, dd, J=8. 5, 1. 8 Hz), 6. 90 (1H, d, J=8. 7 Hz), 5. 04~5. 14 (2H, m), 4. 12 (2H, t, J=6. 4 Hz), 4. 00 (2H, t, J=6. 4 Hz), 3. 95 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 2. 91~2. 99 (2H, m), 1. 92~2. 20 (8H, m), 1. 73~1. 87 (2H, m), 1. 67 (3H, d, J=1. 0 Hz), 1. 58 (3H, br s), 1. 56 (3H, d, J=1. 8 Hz).

【0252】実施例39-3

4-ビスホモグラニルオキシ-3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸(39-3)の合成
4-ビスホモグラニルオキシ-3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸ジメチル (39-2, 53. 3 mg, 0. 0954 mmol), メタノール (2 mL), THF (2 mL), 水 (1 mL) 及び水酸化カリウム (1 g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-ビスホモグラニルオキシ-3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)フタル酸 (39-3, 37. 0 mg, 73%)を得た。

【0253】MS (FAB, POS) m/Z: 531 [M+H]⁺, 553 [M+Na]⁺.
NMR (CDCl₃) ppm: 7. 64~7. 75 (4H, m), 7. 54 (1H, br s), 7. 34~7. 39 (2H, m), 7. 30 (2H, br s), 7. 26 (1H, dd, J=8. 1, 1. 5 Hz), 6. 76 (1H, d, J=8. 3 Hz), 5. 02~5. 12 (2H, m), 4. 09 (2H, t, J=6. 6 Hz), 3. 88~3. 94 (2H, m), 2. 84~2. 91 (2H, m), 1. 96~2. 13 (8H, m), 1. 70~1. 78 (2H, m), 1. 66 (3H, d, J=0. 8 Hz), 1. 58 (3H, br s), 1. 53 (3H, br s).

【0254】実施例40-1

4-ビスホモグラニルオキシ-3-ファルネシリオキシフタル酸ジメチル(40-1)の合成
4-ビスホモグラニルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (実施例39-1, 49. 1 mg, 0. 1257 mmol), 炭酸カリウム (34. 7 mg, 0. 2511 mmol), ファルネシリプロミド (53. 8 mg, 0. 1886 mmol) 及びDMF (3 mL) を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-ビスホ

モグラニルオキシ-3-ファルネシリオキシフタル酸ジメチル (40-1, 65. 7 mg, 88%)を得た。

【0255】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 75 (1H, d, J=8. 7 Hz), 6. 91 (1H, d, J=8. 7 Hz), 5. 51 (1H, td, J=7. 4, 1. 1 Hz), 5. 05~5. 18 (4H, m), 4. 58 (2H, d, J=7. 3 Hz), 4. 05 (2H, t, J=6. 4 Hz), 3. 94 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 86~2. 26 (16H, m), 1. 70 (3H, br s), 1. 67 (6H, br s), 1. 59 (12H, br s).

【0256】実施例40-2

4-ビスホモグラニルオキシ-3-ファルネシリオキシフタル酸(40-2)の合成

4-ビスホモグラニルオキシ-3-ファルネシリオキシフタル酸ジメチル (40-1, 56. 3 mg, 0. 0946 mmol), メタノール (2 mL), THF (2 mL), 水 (1 mL) 及び水酸化カリウム (1 g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-ビスホモ

グラニルオキシ-3-ファルネシリオキシフタル酸 (40-2, 38. 1 mg, 71%)を得た。

【0257】MS (FAB, POS) m/Z: 589 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 77 (1H, d, J=8. 7 Hz), 6. 96 (1H, d, J=8. 7 Hz), 5. 53~5. 61 (1H, m), 5. 03~5. 18 (4H, m), 4. 61 (2H, d, J=7. 1 Hz), 4. 04 (2H, t, J=6. 3 Hz), 1. 86~2. 27 (16H, m), 1. 70 (3H, br s), 1. 67 (6H, br s), 1. 59 (12H, br s).

【0258】実施例41-1

3, 4-ビス[(7-オクテン-1-イル)オキシ]フタル酸ジメチル(41-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50 mg, 0. 221 mmol), 8-ブロモ-1-オクテン (1. 1 μl, 1. 27 mg, 0. 663 mmol), 固形炭酸カリウム (92 mg, 0. 663 mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (2 mL) を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[(7-オク

テン-1-イル)オキシ]フタル酸ジメチル (41-1, 85 mg, 86%)を無色シロップとして得た。

【0259】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 742 (1H, d, J=8. 7 Hz), 6. 904 (1H, d, J=8. 7 Hz), 5. 700~5. 925 (2H, m), 4. 900~5. 060 (4H, m), 4. 037 (2H, t, J=6. 4 Hz), 4. 008 (2H, t, J=6. 4 Hz), 3. 940 (3H, s), 3. 847 (3H, s), 2. 060 (4H, q, J=6. 5 Hz), 1. 640~1. 920 (4H, m),

1. 250~1. 600 (12H, m).

【0260】実施例41-2

3, 4-ビス[(7-オクテン-1-イル)オキシ]フタル酸(41-2)の合成

3, 4-ビス[(7-オクテン-1-イル)オキシ]フタル酸ジメチル(41-1, 76mg, 0. 17mmol), 85%水酸化カリウム(541mg, 8. 2mmol), メタノール(2. 5ml)及び水(0. 3ml)を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[(7-オクテン-1-イル)オキシ]フタル酸(41-2, 58mg, 82%)を無色個体として得た。

【0261】MS (FAB, POS) m/z : 419 [M+H]⁺, 441 [M+Na]⁺, 463 [M+2Na-H]⁺, 859 [2M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 700~8. 400 (2H, b), 7. 833 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 950 (1H, d, J=8. 7Hz), 5. 690~5. 925 (2H, m), 4. 870~5. 070 (4H, m), 4. 077 (2H, t, J=6. 5Hz), 4. 069 (2H, t, J=6. 2Hz), 1. 980~2. 140 (4H, m), 1. 690~1. 940 (4H, m), 1. 300~1. 600 (2H, m).

【0262】実施例42-1

3, 4-ビス[2-(4-ビフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(42-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(50mg, 0. 221mmol), 4-(2-プロモエチル)ビフェニル(173mg, 0. 663mmol), 固形炭酸カリウム(92mg, 0. 663mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[2-(4-ビフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(42-1, 62mg, 48%)を無色個体として得た。

【0263】MS (FAB, POS) m/z : 587 [M+H]⁺, 1173 [2M+H]⁺, 555 [M+H-MeOH]⁺.

NMR (300MHz, CDCl₃) ppm: 7. 757 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 275~7. 550 (18H, m), 6. 933 (1H, d, J=8. 8Hz), 4. 301 (2H, t, J=6. 6Hz), 4. 187 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 843 (3H, s), 3. 836 (3H, s), 3. 165 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 033 (2H, t, J=7. 1Hz).

【0264】実施例42-2

3, 4-ビス[2-(4-ビフェニル)エトキシ]フタル酸(42-2)の合成

3, 4-ビス[2-(4-ビフェニル)エトキシ]フタ

ル酸ジメチル(42-1, 50mg, 0. 085mmol), 85%水酸化カリウム(510mg, 7. 7mmol), メタノール(2ml), テトラヒドロフラン(2ml)及び水(0. 5ml)の混合物を室温で3日間, 50°Cで6時間15分攪拌し, 次いで, 裕温70°Cで3時間加熱還流する. 反応液を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[2-(4-ビフェニル)エトキシ]フタル酸(42-2, 42mg, 87%)を無色個体として得た.

【0265】MS (FAB, POS) m/z : 559 [M+H]⁺, 581 [M+Na]⁺.

NMR (DMSO-D) ppm: 12. 60~13. 20 (2H, b), 7. 160~7. 720 (20H, m), 4. 367 (2H, t, J=5. 8Hz), 4. 066 (2H, t, J=6. 9Hz), 3. 117 (2H, t, J=5. 8Hz), 2. 950 (2H, t, J=6. 9Hz), .

【0266】実施例43-1

3, 4-ビス[2-(3-フェノキシフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(43-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(50mg, 0. 221mmol), 3-(2-ブロモエチル)ジフェニルエーテル(490mg, 1. 68mmol), 固形炭酸カリウム(153mg, 1. 105mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(2. 5ml)を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[2-(3-フェノキシフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(43-1, 118mg, 86%)を無色シロップとして得た.

【0267】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 732 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 170~7. 360 (6H, m), 6. 810~7. 140 (13H, m), 4. 232 (2H, t, J=6. 8Hz), 4. 108 (2H, t, J=7. 0Hz), 3. 840 (3H, s), 3. 826 (3H, s), 3. 071 (2H, t, J=6. 8Hz), 2. 938 (2H, t, J=7. 0Hz).

【0268】実施例43-2

3, 4-ビス[2-(3-フェノキシフェニル)エトキシ]フタル酸(43-2)の合成

3, 4-ビス[2-(3-フェノキシフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(43-1, 106mg, 0. 171mmol), 85%水酸化カリウム(547mg, 8. 29mmol), メタノール(1ml), テトラヒドロフラン(1. 5ml)及び水(0. 5ml)の混合物を, 裕温70°Cで1時間加熱還流する. 反応液を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス[2-(3-フェノキシフェニル)エトキシ]フタル酸(43-2, 91mg, 90%)を無色個体として得た.

【0269】MS (FAB, POS) m/z : 591
[M+H]⁺, 613 [M+Na]⁺, 1181 [2M+H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 10. 210 (2H, b), 7. 803 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 750~7. 400 (19H, m), 4. 230 (2H, t, J=7. 0Hz), 4. 170 (2H, t, J=7. 0Hz), 3. 064 (2H, t, J=7. 0Hz), 2. 980 (2H, t, J=7. 0Hz).

【0270】実施例45-1

3-ヒドロキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸ジメチル(45-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (120. 4mg, 0. 5327mmol), アセトン (10mL), 炭酸カリウム (81. 0mg, 0. 5890mmol) 及び1-ブロモ-4-フェノキシブタン (134. 3mg, 0. 5862mmol) を実施例01-1と同様に処理することにより, 3-ヒドロキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸ジメチル (45-1, 77. 5mg, 39%)を得た。

【0271】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 73 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 23~7. 33 (3H, m), 6. 86~7. 04 (4H, m), 4. 17 (2H, t, J=6. 1Hz), 4. 03 (2H, q, J=5. 7Hz), 3. 95 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 90~2. 13 (4H, m).

【0272】実施例45-2

3-ビスホモグラニルオキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸ジメチル(45-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸ジメチル (45-1, 36. 4mg, 0. 0972mmol), DMF (1mL), 炭酸カリウム (26. 9mg, 0. 1946mmol) 及びビスホモグラニルプロミド (42. 6mg, 0. 1458mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより, 3-ビスホモグラニルオキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸ジメチル (45-2, 30. 3mg, 58%)を得た。

【0273】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 75 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 23~7. 33 (2H, m), 6. 86~6. 98 (4H, m), 5. 04~5. 19 (2H, m), 4. 13 (2H, t, J=5. 9Hz), 4. 03 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 95 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 91~2. 18 (10H, m), 1. 69~1. 78 (2H, m), 1. 67 (3H, d, J=1. 2Hz), 1. 60 (6H, br s).

【0274】実施例45-3

3-ビスホモグラニルオキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸(45-3)の合成

3-ビスホモグラニルオキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸ジメチル (21. 0mg, 0. 0390mmol), メタノール (2mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) 実施例01-3と同様に処理することにより, 3-ビスホモグラニルオキシ-4-(4-フェノキシブトキシ)フタル酸 (45-3, 10. 3mg, 52%)を得た。

【0275】MS (FAB, POS) m/z : 511
[M+H]⁺, 533 [M+Na]⁺.

10 NMR (CDCl₃) ppm: 7. 74 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 22~7. 32 (2H, m), 6. 83~6. 97 (3H, m), 6. 88 (1H, d, J=8. 2Hz), 5. 30 (2H, br s), 5. 04~5. 18 (2H, m), 3. 99~4. 13 (6H, m), 1. 90~2. 18 (10H, m), 1. 71~1. 84 (2H, m), 1. 65 (3H, br s), 1. 58 (6H, br s).

【0276】実施例46-1

4-ベンジルオキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(46-1)の合成

3-ヒドロキシ-4-ベンジルオキシフタル酸ジメチル (実施例37-1, 123. 9mg, 0. 3917mmol), DMF (2mL) 炭酸カリウム (108. 3mg, 0. 7836mmol) 及び1-ヨード-5-フェニルベンタン (154. 0mg, 0. 5875mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-ベンジルオキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル (46-1, 171. 1mg, 94%)を得た。

30 【0277】実施例46-2

4-ヒドロキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(46-2)の合成

4-ベンジルオキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル (46-1, 159. 8mg, 0. 3455mmol) をメタノール (7mL) に溶解し, 10%パラジウム炭素 (50%wet, 15. 2mg) を加え, 水素気流下, 室温で21時間搅拌。触媒を滤去, 溶媒を溜去し, 4-ヒドロキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル (46-2, 111. 7mg, 87%)を得た。

40 【0278】実施例46-3

4-ビスホモグラニルオキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(46-3)の合成

4-ヒドロキシ-3-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル (46-2, 53. 4mg, 0. 1434mmol), DMF (2mL), 炭酸カリウム (39. 6mg, 0. 2865mmol) 及びビスホモグラニルプロミド (62. 9mg, 0. 2153mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-ビスホモグラニルオキシ-3-(5-フェニルベンチルオ

キシ) フタル酸ジメチル (46-3, 73.8 mg, 9.6%)を得た。

【0279】NMR (CDCl₃) ppm: 7.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13~7.31 (5H, m), 6.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.04~5.18 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.02 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.85 (3H, s), 2.64 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.97~2.24 (6H, m), 1.48~1.89 (8H, m), 1.59 (3H, d, J=1.4 Hz), 1.58 (3H, d, J=1.0 Hz), 1.67 (3H, d, J=1.1 Hz)。

【0280】実施例46-4

4-ビスホモグラニルオキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸(46-4)の合成

4-ビスホモグラニルオキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸ジメチル (46-3, 67.8 mg, 0.1263 mmol), メタノール (2mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-ビスホモグラニルオキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸 (46-4, 63.1 mg, 9.8%)を得た。

【0281】MS (FAB, POS) m/z: 509 [M+H]⁺, 531 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7.76 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.13~7.28 (5H, m), 6.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 5.03~5.18 (2H, m), 3.97~4.09 (4H, m), 2.57~2.64 (2H, m), 2.00~2.20 (6H, m), 1.49~1.89 (8H, m), 1.67 (3H, brs), 1.58 (6H, brs)。

【0282】実施例47-1

4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸ジメチル(47-1)の合成

4-ヒドロキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸ジメチル (46-2, 58.3 mg, 0.1565 mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (43.3 mg, 0.3133 mmol) 及び1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン (69.5 mg, 0.2347 mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸ジメチル (47-1, 82.3 mg, 9.7%)を得た。

【0283】NMR (CDCl₃) ppm: 7.73~7.83 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.61 (1H, brs), 7.44 (1

H, dd, J=9.5, 9.5 Hz), 7.44 (1H, dd, J=9.5, 1.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 7.11~7.29 (5H, m), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.07 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.06 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.93 (3H, s), 3.85 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.63 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.26 (1H, q, J=6.2 Hz), 2.22 (1H, q, J=6.5 Hz), 1.44~1.87 (6H, m)。

【0284】実施例47-2

4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸 (47-2) の合成
4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸ジメチル (47-1, 73.1 mg, 0.1352 mmol), メタノール (2mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸 (47-2, 69.1 mg, 9.9%)を得た。

【0285】MS (FAB, POS) m/z: 513 [M+H]⁺, 535 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 8.60 (2H, brs), 7.73~7.83 (4H, m), 7.62 (1H, brs), 7.44 (1H, t, J=9.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J=9.4, 1.1 Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.10~7.24 (5H, m), 4.13 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.07 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.17~2.31 (2H, m), 1.76~1.92 (2H, m), 1.49~1.73 (6H, m)。

【0286】実施例48-1

4-ベンジルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-1)の合成

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (37-1, 129.3 mg, 0.4088 mmol), DMF (2mL), 炭酸カリウム (113.0 mg, 0.8176 mmol) 及び1-ブロモ-2-フェネチルオキシエタン (140.5 mg, 0.6132 mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-ベンジルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル (48-1, 159.9 mg, 8.4%)を得た。

【0287】NMR (CDCl₃) ppm: 7.69 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.14~7.45

(10H, m), 6. 98 (1H, d, J=8. 7Hz), 5. 17 (2H, s), 4. 22 (2H, dd, J=5. 2, 4. 8Hz), 3. 93 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 3. 69~3. 74 (2H, m), 3. 67 (2H, t, J=7. 4Hz), 2. 86 (2H, t, J=7. 4Hz).

【0288】実施例48-2

4-ヒドロキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-2)の合成

4-ベンジルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-1, 153. 8mg, 0. 3311mmol)をメタノールに溶解し, 10%パラジウム炭素(50%wet, 15. 4mg)を加え, 水素気流下, 室温で17時間攪拌。触媒を濾去, 溶媒を溜去し, 4-ヒドロキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-2, 15. 2mg, 93%)を得た。

【0289】NMR(CDCl₃) ppm: 8. 86 (1H, s), 7. 74 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 18~7. 36 (5H, m), 7. 00 (1H, d, J=8. 6Hz), 4. 09~4. 13 (2H, m), 3. 95 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 3. 85 (2H, t, J=7. 2Hz), 1. 73~3. 77 (2H, m), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz).

【0290】実施例48-3

4-ビスホモグランニルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-3)の合成

4-ヒドロキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-2, 57. 1mg, 0. 1525mmol), DMF(2mL), 炭酸カリウム(42. 2mg, 0. 3053mol)及びビスホモグランニルブロミド(66. 8mg, 0. 2367mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-ビスホモグランニルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-3, 78. 8mg, 96%)を得た。

【0291】NMR(CDCl₃) ppm: 7. 75 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 15~7. 33 (5H, m), 6. 91 (1H, d, J=8. 6Hz), 5. 13~5. 18 (2H, m), 4. 20 (2H, dd, J=5. 6, 4. 4Hz), 4. 03 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 92 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 3. 72~3. 77 (2H, m), 3. 72 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 92 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 11~2. 25 (2H, m), 1. 97~2. 08 (4H, m), 1. 80~1. 94 (2H, m), 1. 67 (3H, brs), 1. 59 (6H, d, J=1. 2Hz).

【0292】実施例48-4

4-ビスホモグランニルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸(48-4)の合成

4-ビスホモグランニルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-3, 68. 8mg, 0. 1277mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-ビスホモグランニルオキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸(48-4, 54. 4mg, 83%)を得た。

【0293】MS(FAB, POS) m/z: 511 [M+H]⁺, 533 [M+Na]⁺.

NMR(CDCl₃) ppm: 7. 81 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 13~7. 29 (5H, m), 6. 93 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 00 (2H, brs), 5. 04~5. 19 (2H, m), 4. 27 (2H, dd, J=5. 2, 4. 6Hz), 4. 05 (2H, t, J=6. 2Hz), 3. 78 (2H, d, J=5. 2, 4. 6Hz), 3. 71 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 88 (2H, t, J=7. 3Hz), 1. 85~2. 25 (8H, m), 1. 67 (3H, brs), 1. 59 (6H, brs).

【0294】実施例49-1

4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(49-1)の合成

4-ヒドロキシ-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(48-2, 54. 0mg, 0. 1442mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(39. 9mg, 0. 2887mmol)及び1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン(64. 1mg, 0. 2164mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより, 4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸ジメチル(49-1, 72. 2mg, 92%)を得た。

【0295】NMR(CDCl₃) ppm: 7. 71~7. 83 (4H, m), 7. 63 (1H, brs), 7. 16~7. 49 (8H, m), 6. 87 (1H, d, J=8. 8Hz), 4. 24 (2H, dd, J=5. 2, 4. 7Hz), 4. 07 (2H, t, J=6. 2Hz), 3. 94 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 3. 69~3. 80 (4H, m), 3. 00 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 90 (2H, t, J=7. 4Hz), 2. 18~2. 32 (2H, m).

【0296】実施例49-2

4-{3-(2-ナフチル)プロポキシ}-3-{2-(フェネチルオキシ)エトキシ}フタル酸(49-2)の合成

4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-3-(2-(フェニルオキシ)エトキシ)フタル酸ジメチル(49-1, 64.2mg, 0.1183mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-3-(2-(フェニルオキシ)エトキシ)フタル酸(49-2, 59.2mg, 97%)を得た。

【0297】MS(FAB, POS) m/Z: 515 [M+H]⁺, 537 [M+Na]⁺.
NMR(CDCl₃) ppm: 7.78(1H, d, J=8.8Hz), 7.73~7.83(3H, m), 7.63(1H, br s), 7.38~7.49(2H, m), 7.33(1H, dd, J=8.3, 1.6Hz), 7.12~7.25(5H, m), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 4.30(2H, br s), 4.32(2H, dd, J=5.4, 4.4Hz), 4.08(2H, t, J=6.2Hz), 3.80(2H, dd, J=5.4, 4.2Hz), 3.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.00(2H, t, J=7.4Hz), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 2.19~2.33(2H, m).

【0298】実施例50-1

3-ヒドロキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(50-1)の合成
アルゴン気流下, 3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(300.8mg, 1.3299mmol), THF(1.5mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド(1.16mL, 1.19g, 6.67mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF1M溶液(2.93mL, 2.93mmol)及び1-ヨード-5-フェニルベンタン(437.5mg, 1.5959mmol)を実施例01-1と同様に処理することにより, 3-ヒドロキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(50-1, 180.1mg, 36%)を得た。

【0299】NMR(CDCl₃) ppm: 8.03(1H, br s), 7.13~7.32(5H, m), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 6.89(1H, d, J=8.5Hz), 4.06(2H, t, J=6.6Hz), 3.94(3H, s), 3.85(3H, s), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 1.80~1.94(2H, m), 1.62~1.77(2H, m), 1.41~1.58(2H, m).

【0300】実施例50-2

3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(50-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(50-1, 75.5mg, 0.2027mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(5

6.0mg, 0.4052mmol)及び1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン(90.0mg, 0.3039mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより, 3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(50-2, 88.8mg, 81%)を得た。

【0301】NMR(CDCl₃) ppm: 7.77~7.82(3H, m), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.65(1H, br s), 7.34~7.48(3H, m), 6.89(1H, d, J=8.7), 4.08(2H, t, J=6.3Hz), 4.00(2H, t, J=6.4Hz), 3.95(3H, s), 3.85(3H, s), 2.95(1H, d, J=9.5Hz), 2.91(1H, d, J=8.1Hz), 2.58(2H, t, J=7.5Hz), 2.03~2.17(2H, m), 1.40~1.85(6H, m).

【0302】実施例50-3

3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸(50-3)の合成
3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(50-2, 81.3mg, 0.1504mmol), メタノール(4mL), THF(2mL), 水(1.5mL)及び水酸化カリウム(1.5g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 3-(3-(2-ナフチル)プロポキシ)-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸(50-3, 55.0mg, 71%)を得た。

【0303】MS(FAB, POS) m/Z: 513 [M+H]⁺, 535 [M+Na]⁺.

NMR(CDCl₃+CD₃OD) ppm: 7.78(1H, d, J=9.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.76(2H, d, J=8.7Hz), 7.65(1H, br s), 7.34~7.46(3H, m), 7.10~7.28(5H, m), 6.86(1H, d, J=8.7Hz), 4.10(2H, t, J=6.3Hz), 3.99(2H, t, J=6.4Hz), 2.97(1H, d, J=9.2Hz), 2.93(1H, d, J=8.1Hz), 2.58(2H, t, J=7.4Hz), 2.06~2.20(2H, m), 1.40~1.85(6H, m).

【0304】実施例51-1

3-ビスホモグラニルオキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(51-1)の合成

3-ヒドロキシ-4-(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(50-1, 80.2mg, 0.2153mmol), 炭酸カリウム(59.5mg, 0.4305mmol), ヨウ化ビスホモグラニル(59.5mg, 0.4305mmol), DMF(3mL)を実施例01-2と同様に処理することにより, 3-ビスホ

モグラニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸ジメチル(51-1, 81.6mg, 71%)を得た。

【0305】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.13~7.42(5H, m), 6.89(1H, d, J=8.7Hz), 5.04~5.18(2H, m), 4.03(2H, t, J=6.3Hz), 4.00(2H, t, J=6.6Hz), 3.94(3H, s), 3.85(3H, s), 2.64(2H, t, J=7.4Hz), 1.57~2.17(14H, m), 1.33(3H, s), 1.30(3H, s), 1.26(3H, s).

【0306】実施例51-2

3-ビスホモグラニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸(51-2)の合成

3-ビスホモグラニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸ジメチル(51-1, 76.8mg, 0.1431mmol), メタノール(4mL), THF(2mL), 水(1.5mL)及び水酸化カリウム(1.5g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 3-ビスホモグラニルオキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フタル酸(51-2, 54.9mg, 75%)を得た。

【0307】MS(FAB, POS) m/Z: 509 [M+H]⁺, 531 [M+Na]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.50(2H, brs), 7.13~7.31(5H, m), 6.88(1H, d, J=8.7Hz), 5.03~5.19(2H, m), 4.04(4H, t, J=6.4Hz), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 1.48~2.20(14H, m), 1.65(3H, brs), 1.60(3H, brs), 1.58(3H, s).

【0308】実施例52-1

3,4-ビス[2-(3-ベンゾイルフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(52-1)の合成

3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(50mg, 0.221mmol), 3-(2-ブロモエチル)ベンゾフェノン(256mg, 0.884mmol), 固形炭酸カリウム(122mg, 0.884mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(2.5mL)を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3,4-ビス[2-(3-ベンゾイルフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(52-1, 86mg, 61%)を無色シロップとして得た。

【0309】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.300~7.820(19H, m), 6.905(1H, d, J=8.8Hz), 4.278(2H, t, J=6.5Hz), 4.145(2H, t, J=6.8Hz), 3.839(3H, s), 3.788(3H, s),

3.156(2H, t, J=6.5Hz), 3.016(2H, t, J=6.8Hz).

【0310】実施例52-2

3,4-ビス[2-(3-ベンゾイルフェニル)エトキシ]フタル酸(52-2)の合成

3,4-ビス[2-(3-ベンゾイルフェニル)エトキシ]フタル酸ジメチル(52-1, 79mg, 0.123mmol), 85%水酸化カリウム(507mg, 7.68mmol), メタノール(1mL), テトラヒ

ドロフラン(1.5mL)及び水(0.5mL)の混合物を, 実施例43-2と同様に処理することにより, 3,4-ビス[2-(3-ベンゾイルフェニル)エトキシ]フタル酸(52-2, 64mg, 85%)を無色個体として得た。

【0311】MS(FAB, POS) m/z: 615 [M+H]⁺, 637 [M+Na]⁺, 597 [M+H-H₂O]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 7.250~7.820(21H, m), 6.877(1H, d, J=8.8Hz), 4.276(2H, t, J=6.0Hz), 4.188(2H, t, J=6.0Hz), 3.165(2H, t, J=6.0Hz), 3.021(2H, t, J=6.0Hz).

【0312】実施例53-1

3,4-ビス[4-(trans-スチリル)ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(53-1)の合成

3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(50mg, 0.221mmol), trans-4-(クロロメチル)スチルベン(152mg, 0.663mmol),

30 固形炭酸カリウム(92mg, 0.663mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(2mL)を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3,4-ビス[4-(trans-スチリル)ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(53-1, 81mg, 60%)を無色個体として得た。

【0313】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.793(1H, d, J=8.7Hz), 7.240~7.570(18H, m), 7.137(2H, s), 7.089(2H, s), 7.043(1H, d, J=8.7Hz), 5.191(2H, s), 5.061(2H, s), 3.893(3H, s), 3.863(3H, s).

【0314】実施例53-2

3,4-ビス[4-(trans-スチリル)ベンジルオキシ]フタル酸(53-2)の合成

3,4-ビス[4-(trans-スチリル)ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(53-1, 78mg, 0.128mmol), 85%水酸化カリウム(552mg, 8.36mmol), ジメチルスルホキシド(5mL)及び水(0.5mL)の混合物を, 室温で5時間,

50°Cで1時間、次いで70°Cで2時間加熱攪拌する。反応液を、実施例01-3と同様に処理することにより、3,4-ビス[4-(trans-スチリル)ベンジルオキシ]フタル酸(53-2, 4.5mg, 60%)を無色個体として得た。

【0315】MS(FAB, POS) m/z: 582M⁺, 605 [M+Na]⁺.
NMR(DMSO-D) ppm: 7.200~7.78
0 (24H, m), 5.295 (2H, s), 4.97
6 (2H, s).

【0316】実施例54-1

3-ヒドロキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸ジメチル(54-1)の合成

アルゴン気流下、3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(227.4mg, 1.0053mmol), THF(6.7mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド(0.87mL, 0.89g, 4.97mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF1M溶液(2.20mL, 2.20mmol)及び1-ブロモ-4-(1-ナフチル)ブタン(317.5mg, 1.2064mmol)を実施例01-1と同様に処理することにより、3-ヒドロキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸ジメチル(54-1, 8.9.9mg, 22%)を得た。

【0317】NMR(CDCl₃) ppm: 8.14
(1H, s), 8.00~8.05 (1H, m), 7.
83~7.88 (1H, m), 7.69~7.74 (1
H, m), 7.30~7.55 (5H, m), 6.88
(1H, d, J=8.5Hz), 4.06~4.13
(2H, m), 3.94 (3H, s), 3.85 (3
H, s), 3.11~3.19 (2H, m), 1.90
~2.00 (4H, m).

【0318】実施例54-2

3-ファルネシリオキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸ジメチル(54-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸ジメチル(54-1, 4.6.0mg, 0.1126mmol), 炭酸カリウム(31.1mg, 0.2250mmol), ファルネシリプロミド(4.8.2mg, 0.1690mmol)及びDMF(2mL)を実施例01-2と同様に処理することにより、3-ファルネシリオキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸ジメチル(54-2, 5.5.8mg, 8.1%)を得た。

【0319】NMR(CDCl₃) ppm: 8.00~
8.05 (1H, m), 7.83~7.88 (1H,
m), 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.7
1 (1H, d, J=8.0Hz), 7.48 (1H, d
d, J=9.5, 2.0Hz), 7.43~7.53
(1H, m), 7.29~7.43 (2H, m), 6.

92 (1H, d, J=8.7Hz), 5.42~5.5
2 (1H, m), 5.04~5.14 (2H, m),
4.60 (2H, d, J=7.0Hz), 4.05~
4.12 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.8
4 (3H, s), 3.11~3.21 (2H, m),
1.90~2.13 (12H, m), 1.68 (3H,
br s), 1.63 (3H, d, J=1.2Hz),
1.59 (6H, br s).

【0320】実施例54-3

3-ファルネシリオキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸(54-3)の合成

3-ファルネシリオキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸ジメチル(54-2, 4.4.5mg, 0.0726mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3-ファルネシリオキシ-4-{4-(1-ナフチル)ブトキシ}フタル酸(54-3, 41.0mg, 9.6%)を得た。

【0321】MS(FAB, POS) m/z: 607
[M+Na]⁺.

NMR(CDCl₃+CD₃OD) ppm: 8.01~
8.06 (1H, m), 7.74~7.88 (3H,
m), 7.31~7.56 (4H, m), 6.92 (1
H, d, J=8.9Hz), 5.49~5.57 (1
H, m), 5.04~5.12 (2H, m), 4.60
(2H, d, J=7.3Hz), 4.06~4.14
(2H, m), 3.12~3.21 (2H, m), 1.
90~2.15 (12H, m), 1.65 (6H, br
s), 1.57 (6H, br s).

【0322】実施例55-1

3-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(55-1)の合成

アルゴン気流下、3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(307.8mg, 1.3608mmol), THF(6.8mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド(1.18mL, 1.22g, 6.81mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF1M溶液(3.00mL, 3.00mmol)及びα-クロロー-3-フェノキシトルエン(357.1mg, 1.6330mmol)を実施例01-1と同様に処理することにより、3-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(55-1, 120.3mg, 22%)を得た。

【0323】実施例55-2

3-ファルネシリオキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(55-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(55-1, 4.3.0mg, 0.1053mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム

(29. 1mg, 0. 2105mmol) 及びファルネシルブロミド (4. 1mg, 0. 1581mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより、3-ファルネシルオキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ) フタル酸ジメチル (55-2, 51. 5mg, 80%)を得た。

【0324】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 74 (1H, d, J=8. 6Hz), 6. 93~7. 38 (9H, m), 6. 96 (1H, d, J=8. 6Hz), 5. 42~5. 51 (1H, m), 5. 14 (2H, s), 5. 04~5. 14 (2H, m), 4. 55 (2H, d, J=7. 1Hz), 3. 94 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 93~2. 13 (8H, m), 1. 67 (6H, d, J=1. 0Hz), 1. 59 (6H, d, J=1. 8Hz).

【0325】実施例55-3

3-ファルネシルオキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ) フタル酸 (55-3) の合成

3-ファルネシルオキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ) フタル酸ジメチル (55-2, 41. 0mg, 0. 0669mmol), メタノール (2mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び氷酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより、3-ファルネシルオキシ-4-(3-フェノキシベンジルオキシ) フタル酸 (55-3, 36. 4mg, 93%)を得た。

【0326】MS (FAB, POS) m/Z: 607 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 82 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 00 (1H, d, J=8. 6Hz), 6. 95~7. 40 (9H, m), 6. 70 (2H, brs), 5. 48~5. 56 (1H, m), 5. 14 (2H, s), 5. 03~5. 12 (2H, m), 4. 63 (2H, d, J=7. 0Hz), 1. 90~2. 12 (8H, m), 1. 66 (3H, d, J=1. 5Hz), 1. 62 (3H, d, J=1. 5Hz), 1. 57 (6H, d, J=1. 5Hz).

【0327】実施例56-1

3-ヒドロキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸ジメチル (56-1) の合成

アルゴン気流下、3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (276. 7mg, 1. 2233mmol), THF (6. 1mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド (1. 06mL, 1. 09g, 6. 09mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF 1M溶液 (2. 69mL, 2. 69mmol) 及び1-ブロモ-3-(3-フェノキシフェニル) ブロバン (427. 5mg, 1. 4695mmol) を実施例01-1と同様に処理することにより、3-ヒドロキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸ジメチル (56-

1, 199. 5mg, 37%)を得た。

【0328】実施例56-2

3-ファルネシルオキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸ジメチル (56-2) の合成

3-ヒドロキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸ジメチル (56-1, 71. 5mg, 0. 1638mmol), 炭酸カリウム (45. 3mg, 0. 3278mmol), ファルネシルブロミド (70. 1mg, 0. 2457mmol), DMF (4mL) を実施例01-2と同様に処理することにより、3-ファルネシルオキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸ジメチル (56-2, 93. 2mg, 89%)を得た。

【0329】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 74 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 20~7. 36 (3H, m), 6. 82~7. 13 (6H, m), 6. 87 (1H, d, J=8. 7Hz), 5. 47~5. 57 (1H, m), 5. 04~5. 14 (2H, m),

20 4. 56 (2H, d, J=7. 1Hz), 4. 04 (2H, t, J=6. 2Hz), 3. 94 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 2. 82 (2H, dd, J=8. 0, 7. 1Hz), 1. 93~2. 22 (10H, m), 1. 68 (6H, brs), 1. 59 (6H, brs).

【0330】実施例56-3

3-ファルネシルオキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸 (56-3) の合成

3-ファルネシルオキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸ジメチル (56-2, 78. 3mg, 0. 1222mmol), メタノール (2mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び氷酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより、3-ファルネシルオキシ-4-(3-(3-フェノキシフェニル) プロポキシ) フタル酸 (56-3, 74. 1mg, 99%)を得た。

【0331】MS (FAB, POS) m/Z: 635 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 9. 20 (2H, brs), 7. 84 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 84~7. 35 (10H, m), 5. 55~5. 62 (1H, m), 5. 04~5. 12 (2H, m), 4. 64 (2H, d, J=7. 0Hz), 4. 07 (2H, d, J=6. 0Hz), 2. 84 (2H, t, J=7. 3Hz), 1. 90~2. 24 (10H, m), 1. 70 (3H, brs), 1. 62 (3H, brs), 1. 57 (6H, brs).

【0332】実施例57-1

4-[4-(3-クロロフェノキシ) フェニル] ブトキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (57-1)

1) の合成

アルゴン気流下、3, 4-ジヒドロキシフル酸ジメチル(94.7 mg, 0.4187 mmol), THF(2.1 mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド(0.36 mL, 0.37 g, 2.06 mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF 1M溶液(0.92 mL, 0.92 mmol)及び4-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-1-ヨードブタン(198.3 mg, 0.5128 mmol)を実施例01-1と同様に処理することにより、4-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]ブトキシ]-3-ヒドロキシフル酸ジメチル(57-1, 88.3 mg, 43%)を得た。

[0333] NMR(CDC₁₃) ppm: 8.21(1H, s), 7.29(1H, d, J=8.3 Hz), 7.22(1H, d, J=8.1 Hz), 7.21(2H, d, J=8.6 Hz), 7.11~7.17(1H, m), 6.91~6.98(1H, m), 6.95(2H, d, J=8.6 Hz), 6.90(1H, d, J=8.3 Hz), 6.83~6.89(1H, m), 4.10(2H, t, J=6.1 Hz), 3.94(3H, s), 3.86(3H, s), 2.69(2H, t, J=7.1 Hz), 1.73~1.98(4H, m).

[0334] 実施例57-2

4-[4-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]-3-ファルネシルオキシフル酸ジメチル(57-2)の合成

4-[4-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]-3-ヒドロキシフル酸ジメチル(57-1, 81.7 mg, 0.1657 mmol), DMF(3 mL), 炭酸カリウム(45.8 mg, 0.3314 mmol)及びファルネシルブロミド(70.9 mg, 0.2485 mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより、4-[4-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]-3-ファルネシルオキシフル酸ジメチル(57-2, 104.3 mg, 90%)を得た。

[0335] NMR(CDC₁₃) ppm: 7.75(1H, d, J=8.7 Hz), 7.13~7.27(3H, m), 7.03(1H, ddd, J=7.9, 2.2, 1.1 Hz), 6.88~6.97(4H, m), 6.86(1H, ddd, J=9.2, 2.2, 1.1 Hz), 5.46~5.56(1H, m), 5.04~5.14(2H, m), 4.56(2H, d, J=7.3 Hz), 4.08(2H, t, J=5.7 Hz), 3.94(3H, s), 3.85(3H, s), 2.69(2H, t, J=6.8 Hz), 1.84~2.09(12H, m), 1.68(6H, brs), 1.59(6H, brs).

[0336] 実施例57-3

4-[4-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ)フル酸(57-3)の合成

4-[1-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]-3-(ファルネシルオキシ)フル酸ジメチル(57-2, 81.7 mg, 0.1657 mmol), メタノール(2 mL), THF(2 mL), 水(1 mL)及び水酸化カリウム(1 g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3-(ファルネシルオキシ)-4-[4-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]フル酸(57-3, 80.1 mg, 98%)を得た。

[0337] MS(FAB, POS) m/z: 683 [M+Na]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 8.30(2H, brs), 7.84(1H, d, J=8.7 Hz), 7.15~7.27(3H, m), 7.04(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Hz), 6.91~6.98(4H, m), 6.86(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Hz), 5.52~5.62(1H, m), 5.03~5.13(2H, m), 4.64(2H, d, J=7.3 Hz), 4.06~4.16(2H, m), 2.67~2.74(2H, m), 1.83~2.06(12H, m), 1.70(3H, brs), 1.66(3H, brs), 1.57(6H, brs).

[0338] 実施例58-1

3,4-ビス[4-(3-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]フル酸ジメチル(58-1)の合成

3,4-ジヒドロキシフル酸ジメチル(25.0 mg, 0.1105 mmol), DMF(2 mL), 炭酸カリウム(61.0 mg, 0.4414 mmol)及び4-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-1-ヨードブタン(107.0 mg, 0.2767 mmol)を実施例02-1と同様に処理することにより、3,4-ビス[4-(3-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]フル酸ジメチル(58-1, 84.0 mg, 100%)を得た。

[0339] NMR(CDC₁₃) ppm: 7.75(1H, d, J=8.7 Hz), 7.12~7.21(6H, m), 6.82~7.07(11H, m), 4.00~4.10(4H, m), 3.90(3H, s), 3.85(3H, s), 2.60~2.70(4H, m), 1.73~1.90(8H, m).

[0340] 実施例58-2

3,4-ビス[4-(3-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]フル酸(58-2)の合成

3,4-ビス[4-(3-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ]フル酸(58-2)

エニル} プトキシ] フタル酸ジメチル (58-1, 9.2.0 mg, 0.1237 mmol), メタノール (4 mL), THF (2 mL), 水 (1 mL) 及び水酸化カリウム (1 g) を加え, 外温 70°Cで2時間攪拌し, 実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス [4-(3-(3-クロロフェノキシ)フェニル)ブトキシ] フタル酸 (58-2, 89.0 mg, 100%)を得た。

【0341】MS (FAB, POS) m/z: 715 [M+H]⁺, 629 [M+Na]⁺.
NMR (CDCl₃) ppm: 8.50 (2H, br s), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.12~7.26 (6H, m), 6.77~7.07 (11H, m), 4.04~4.14 (4H, m), 2.62~2.72 (4H, m), 1.73~1.93 (8H, m).

【0342】実施例59-1

3, 4-ビス {4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ} フタル酸ジメチル (59-1) の合成
3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (56.0 mg, 0.2476 mmol), DMF (3 mL), 炭酸カリウム (138.0 mg, 0.9985 mmol) 及び1-ヨード-4-(3-フェノキシフェニル)ブタン (220.0 mg, 0.6246 mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス {4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ} フタル酸ジメチル (59-1, 174.0 mg, 100%)を得た.
【0343】NMR (CDCl₃) ppm: 7.26~7.34 (4H, m), 7.06~7.18 (5H, m), 6.87~7.03 (10H, m), 4.00~4.08 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.85 (3H, s), 2.60~2.68 (4H, m), 1.73~1.89 (8H, m).

【0344】実施例59-2

3, 4-ビス {4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ} フタル酸 (59-2) の合成
3, 4-ビス {4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ} フタル酸ジメチル (59-1, 163.0 mg, 0.2416 mmol), メタノール (4 mL), THF (2 mL), 水 (1 mL) 及び水酸化カリウム (1 g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 3, 4-ビス {4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ} フタル酸 (59-2, 148.0 mg, 95%)を得た.

【0345】MS (FAB, POS) m/z: 647 [M+H]⁺, 669 [M+Na]⁺.
NMR (CDCl₃) ppm: 9.20 (2H, br s), 7.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.86~7.35 (19H, m), 4.03~4.14 (4H, m), 2.59~2.68 (4H, m), 1.73

~1.87 (8H, m).

【0346】実施例60-1

3, 4-ビス [3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ] フタル酸ジメチル (60-1) の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50 mg, 0.221 mmol), 3-(3-プロモプロピル)ジフェニルエーテル (193 mg, 0.663 mmol), 固形炭酸カリウム (92 mg, 0.663 mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (2 mL) を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス [3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ] フタル酸ジメチル (60-1, 123 mg, 86%)を無色シロップとして得た.

【0347】NMR (CDCl₃) ppm: 7.739 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.170~7.360 (6H, m), 6.775~7.130 (13H, m), 4.055 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.011 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.927 (3H, s), 3.855 (3H, s), 2.756 (4H, t, J=7.7 Hz), 1.940~2.180 (4H, m).

【0348】実施例60-2

3, 4-ビス [3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ] フタル酸 (60-2) の合成

3, 4-ビス [3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ] フタル酸ジメチル (60-1, 116 mg, 0.179 mmol), 85%水酸化カリウム (543 mg, 8.23 mmol), メタノール (1 mL), テトラヒドロフラン (1.5 mL) 及び水 (0.5 mL) の混合物を, 実施例43-2と同様に処理することにより, 3, 4-ビス [3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ] フタル酸 (60-2, 102 mg, 92%)を無色個体として得た.

【0349】MS (FAB, POS) m/z: 619 [M+H]⁺, 601 [M+H-H₂O]⁺.
NMR (CDCl₃) ppm: 7.816 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.750~7.340 (19H, m), 4.082 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.010 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.748 (4H, t, J=7.6 Hz), 1.940~2.200 (4H, m).

【0350】実施例61-1

3, 4-ビス {4-(3-フェノキシフェニル)ブトキシ} フタル酸ジメチル (61-1) の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50 mg, 0.221 mmol), 3-(4-ヨードブチル)ジフェニルエーテル (234 mg, 0.663 mmol), 固形炭酸カリウム (92 mg, 0.663 mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (2 mL) を, 実施例02-1と同様に処理することにより, 3, 4-ビス [4-

(3-フェノキシフェニル) プトキシ] フタル酸ジメチル (61-1, 144 mg, 97%) を無色シロップとして得た。

【0351】NMR (CDCl₃) ppm: 7.736 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.160~7.370 (6H, m), 6.775~7.130 (13H, m), 3.970~4.020 (4H, m), 3.843, 3.878 (each 3H, s), 2.570~2.680 (4H, m), 1.690~1.900 (8H, m).

【0352】実施例61-2

3, 4-ビス[4-(3-フェノキシフェニル) プトキシ] フタル酸 (61-2) の合成

3, 4-ビス[4-(3-フェノキシフェニル) プトキシ] フタル酸ジメチル (61-1, 133 mg, 0.197 mmol), 85%水酸化カリウム (553 mg, 8.38 mmol), メタノール (1mL), テトラヒドロフラン (1.5 mL) 及び水 (0.3 mL) の混合物を、実施例43-2と同様に処理することにより、3, 4-ビス[4-(3-フェノキシフェニル) プトキシ] フタル酸 (61-2, 118 mg, 93%) を無色個体として得た。

【0353】MS (FAB, POS) m/z: 647 [M+H]⁺, 669 [M+Na]⁺, 629 [M+H-H₂O]⁺, 1293 [2M+H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 8.000~9.200 (2H, b), 7.800 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.730~7.360 (19H, m), 3.980~4.120 (4H, m), 2.560~2.680 (4H, m), 1.700~1.900 (8H, m).

【0354】実施例62-1

4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (62-1) の合成

アルゴン気流下、3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (299.0 mg, 1.3219 mmol), THF (6.0 mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド (1.15 mL, 1.18 g, 6.61 mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF 1M溶液 (2.91 mL, 2.91 mmol) 及びα-クロロ-3-(ベンジルオキシ) トルエン (369.1 mg, 1.5861 mmol) を実施例01-1と同様に処理することにより、4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (62-1, 217.0 mg, 39%) を得た。

【0355】NMR (CDCl₃) ppm: 8.40 (1H, s), 7.30~7.46 (6H, m), 7.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.91~7.05 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.16 (2H, s), 5.07 (2H, s),

3.95 (3H, s), 3.85 (3H, s).

【0356】実施例62-2

4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ファルネシリオキシフタル酸ジメチル (62-2) の合成

4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (62-1, 93.5 mg, 0.2213 mmol), DMF (4.4 mL), 炭酸カリウム (61.2 mg, 0.4428 mmol) 及びファルネシリプロミド (94.7 mg, 0.3320 mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより、4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ファルネシリオキシフタル酸ジメチル (62-2, 119.0 mg, 86%) を得た。

【0357】NMR (CDCl₃) ppm: 7.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.29~7.45 (6H, m), 6.91~7.07 (3H, m), 5.49 (1H, t d, J=7.2, 1.5 Hz), 5.15 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.02~5.12 (2H, m), 4.59 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 1.91~2.14 (8H, m), 1.67 (3H, d, J=1.1 Hz), 1.58~1.61 (6H, m), 1.57 (3H, br s).

【0358】実施例62-3

4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ファルネシリオキシフタル酸 (62-3) の合成

4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ファルネシリオキシフタル酸ジメチル (62-2, 105.2 mg, 0.1678 mmol), メタノール (2mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより、4-(3-ベンジルオキシ) ベンジルオキシー-3-ファルネシリオキシフタル酸 (62-3, 92.5 mg, 92%) を得た。

【0359】MS (FAB, POS) m/z: 621 [M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 8.04 (2H, br s), 7.75 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.29~7.45 (6H, m), 6.96~7.06 (3H, m), 5.50~5.58 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.02~5.13 (2H, m), 4.63 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.80~2.10 (8H, m), 1.66 (3H, br s), 1.60 (3H, br s), 1.57 (3H, br s), 1.55 (3H, br s).

【0360】実施例63-1

3, 4-ビス[4-(3-ピリジルメチル) ベンジルオキシ] フタル酸ジメチル (63-1) の合成

アルゴン雰囲気中、氷冷攪拌下、トリフェニルfosfイン (209 mg, 0.796 mmol) の無水テトラ

ヒドロフラン (4 ml) 溶液中に、アゾジカルボン酸ジエチル (125 μ l, 139 mg, 0.796 mmol) 及び4-(3-ピリジルメチル) ベンジルアルコール (132 mg, 0.663 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、氷冷下、8分攪拌。次いで、3,4-ジヒドロキシフルタル酸ジメチル (50 mg, 0.221 mmol) を加え、室温で41.5時間攪拌。トリフェニルfosfin (209 mg, 0.796 mmol), アゾジカルボン酸ジエチル (125 μ l, 139 mg, 0.796 mmol) 及び4-(3-ピリジルメチル) ベンジルアルコール (132 mg, 0.663 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液を追加し、室温で更に25時間攪拌し、次いで3時間加熱還流。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル-メタノール, 29:1~14:1) により分離し、3,4-ビス[4-(3-ピリジルメチル)ベンジルオキシ]フルタル酸ジメチル (63-1, 103 mg, 79%) を無色シロップとして得た。

【0361】NMR (CDCl₃) ppm: 8.400~8.520 (4H, m), 7.773 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.050~7.500 (12H, m), 7.016 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.169 (2H, s), 5.010 (2H, s), 3.987 (2H, s), 3.966 (2H, s), 3.852 (6H, s).

【0362】実施例63-2

3,4-ビス[4-(3-ピリジルメチル)ベンジルオキシ]フルタル酸(63-2)の合成

3,4-ビス[4-(3-ピリジルメチル)ベンジルオキシ]フルタル酸ジメチル (63-1, 95 mg, 0.161 mmol), 85%水酸化カリウム (515 mg, 7.80 mmol), メタノール (1 ml), テトラヒドロフラン (1.5 ml) 及び水 (0.3 ml) の混合物を、実施例43-2と同様に処理することにより、3,4-ビス[4-(3-ピリジルメチル)ベンジルオキシ]フルタル酸 (63-2, 55 mg, 61%) を淡褐色個体として得た。

【0363】MS (FAB, POS) m/z: 561 [M+H]⁺.

NMR (DMSO-D) ppm: 12.400~13.500 (2H, b), 8.513 (2H, s), 8.380~8.450 (2H, m), 7.707 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.570~7.660 (2H, m), 7.120~7.470 (11H, m), 5.218 (2H, s), 4.883 (2H, s), 3.981 (2H, s), 3.961 (2H, s).

【0364】実施例64-1

3,4-ビス[2-(ベンジルオキシ)ベンジルオキシ]フルタル酸ジメチル(64-1)の合成

3,4-ジヒドロキシフルタル酸ジメチル (50 mg, 0.221 mmol), 2-(ベンジルオキシ)ベンジルアルコール (284 mg, 1.33 mmol), トリフェニルfosfin (418 mg, 1.59 mmol), アゾジカルボン酸ジエチル (250 μ l, 278 mg, 1.59 mmol) 及び無水テトラヒドロフラン (5 ml) を、実施例63-1と同様に処理することにより、3,4-ビス[2-(ベンジルオキシ)ベンジルオキシ]フルタル酸ジメチル (64-1, 30 mg, 22%)を得た。

【0365】NMR (CDCl₃) ppm: 7.695 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.500 (1H, d, J=7.5, 2.0 Hz), 7.180~7.420 (13H, m), 6.800~7.000 (5H, m), 5.251, 5.226, 5.072, 5.003 (each 2H, s), 3.831, 3.745 (each 3H, s).

【0366】実施例64-2

3,4-ビス[2-(ベンジルオキシ)ベンジルオキシ]フルタル酸(64-2)の合成

3,4-ビス[2-(ベンジルオキシ)ベンジルオキシ]フルタル酸ジメチル (64-1, 30 mg, 0.048 mmol), 85%水酸化カリウム (349 mg, 5.29 mmol), メタノール (0.6 ml), テトラヒドロフラン (1.0 ml) 及び水 (0.2 ml) の混合物を、室温で15時間、次いで50℃で1.5時間攪拌。反応液を実施例43-2と同様に処理することにより、3,4-ビス[2-(ベンジルオキシ)ベンジルオキシ]フルタル酸 (64-2, 24.4 mg, 86%)

を無色個体として得た。

【0367】MS (FAB, POS) m/z: 591 [M+H]⁺, 613 [M+Na]⁺. NMR (CDCl₃) ppm: 7.706 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.485 (1H, dd, J=7.5, 2.0 Hz), 7.090~7.400 (13H, m), 6.780~7.000 (5H, m), 5.290 (2H, s), 5.218 (2H, s), 5.077 (2H, s), 4.939 (2H, s).

【0368】実施例65-1

3,4-ビス[(p-テルフェニル)メトキシ]フルタル酸ジメチル(65-1)の合成

アルゴン雰囲気中、3,4-ジヒドロキシフルタル酸ジメチル (17 mg, 0.074 mmol), 4-クロロメチル-p-テルフェニル (62 mg, 0.222 mmol), 固形炭酸カリウム (31 mg, 0.222 mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (3.5 ml) の混合物を、室温で16時間50分、次いで50℃で5.5時間加熱攪拌。実施例02-1と同様に処理することにより、3,4-ビス[(p-テルフェニル)メトキシ]フルタル酸ジメチル (65-1, 41 mg, 77%) を無

色個体として得た。

【0369】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 828 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 300~7. 730 (26H, m), 7. 096 (1H, d, J=8. 7 Hz), 5. 260 (2H, s), 5. 120 (2H, s), 3. 920 (3H, s), 3. 878 (3H, s).

【0370】実施例65-2

3, 4-ビス[(p-テルフェニル)メトキシ]フタル酸(65-2)の合成

3, 4-ビス[(p-テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル(65-1, 32mg, 0. 045mmol), 85%水酸化カリウム(212mg, 3. 21mmol), テトラヒドロフラン(2. 0ml)及び水(0. 2ml)の混合物を、室温で3日間攪拌し、次いで3. 5時間加熱還流。ジメチルスルホキシド(1. 0ml), 85%水酸化カリウム(116mg, 1. 76mmol)及び水(0. 1ml)を追加し、70°Cで2. 5時間加熱攪拌。85%水酸化カリウム(265mg, 4. 01mmol)を追加し、更に70°Cで2. 5時間加熱攪拌。反応液を実施例43-2と同様に処理することにより、3, 4-ビス[(p-テルフェニル)メトキシ]フタル酸(65-2, 8. 3mg, 27%)を無色個体として得た。

【0371】MS (FAB, POS) m/z: 683 [M+H]⁺, 705 [M+Na]⁺, 721 [M+K]⁺.

NMR (DMSO-D) ppm: 12. 500~13. 500 (2H, b), 7. 330~7. 880 (28H, m), 5. 341 (2H, s), 5. 025 (2H, s).

【0372】実施例66-1

3, 4-ビス[{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(66-1)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(57. 0mg, 0. 2520mmol), 炭酸カリウム(104. 5mg, 0. 7561mmol), {3-(2-ベンジル)フェノキシ}-α-クロロトルエン(194. 6mg, 0. 6302mmol)及びDMF(2mL)を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビス[{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(66-1, 178. 6mg, 9. 2%)を得た。

【0373】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 75 (1H, d, J=8. 7 Hz), 6. 99~7. 35 (27H, m), 5. 12 (1H, s), 5. 08 (1H, s), 4. 97 (1H, s), 4. 95 (1H, s), 3. 97 (3H, s), 3. 92 (3H, s).

【0374】実施例66-2

3, 4-ビス[{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベ

ンジルオキシ]フタル酸(66-2)の合成

3, 4-ビス[{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(66-1, 150. 1mg, 0. 1947mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 4-ビス[{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ]フタル酸(66-2, 31. 6mg, 22%)を得た。

【0375】NMR (CDCl₃) ppm: 8. 40 (2H, br s), 7. 65~7. 73 (1H, m), 6. 62~7. 20 (27H, m), 4. 92 (4H, s), 3. 90 (4H, s).

【0376】実施例67-1

3-ベンゾイルオキシベンズアルデヒド(67-1)の合成

3-ヒドロキシベンズアルデヒド(2. 00g, 16. 38mmol)及びトリエチルアミン(4. 57mL, 3. 32mg, 32. 77mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、次いで外温0°Cで塩化ベンゾイル(2. 28mL, 2. 76g, 19. 64mmol)を加え、室温で15時間攪拌。反応終了後、反応液に水を加えてエーテル抽出。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒溜去。残渣(4. 91g)をシリカゲルカラムクロマトで精製し、3-ベンゾイルオキシベンズアルデヒド(67-1, 3. 38g, 91%)を得た。

【0377】NMR (CDCl₃) ppm: 10. 04 (1H, s), 8. 22 (2H, dd, J=8. 5,

1. 6Hz), 7. 81 (1H, dt, J=7. 4, 1. 6Hz), 7. 65~7. 77 (1H, m), 7. 62~7. 71 (2H, m), 7. 48~7. 58 (3H, m).

【0378】実施例67-2

3-ベンゾイルオキシベンジルクロリド(67-2)の合成

3-ベンゾイルオキシベンズアルデヒド(67-1, 3. 37g, 14. 90mmol)をメタノール(34mL)に溶解し、次いで外温0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(0. 62g, 16. 39mmol)を加え、室温で20分間攪拌。反応終了後、反応液を濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒溜去。残渣

(3. 21g)をシリカゲルカラムクロマトで精製し、3-ベンゾイルオキシベンジルアルコール(67-2, 2. 21g, 6. 5%)を得た。得られた3-ベンゾイルオキシベンジルアルコール(2. 21g, 9. 68mmol)を四塩化炭素(9. 3mL)に溶解し、次いでトリフェニルホスフィン(3. 30g, 12. 58mmol)を加えて50分間加熱還流。反応終了後、反応液エ

ーテルを加え、析出した結晶を濾取。濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトで精製し、3-ベンゾイルオキシベンジルクロリド(67-2, 2.16g, 90%)を得た。

【0379】NMR(CDC₁₃) ppm: 8.21(2H, d, J=8.6, 1.6Hz), 7.61~7.70(1H, m), 7.39~7.57(3H, m), 7.28~7.33(2H, m), 7.16~7.22(1H, m), 4.61(2H, s).

【0380】実施例67-3

3, 4-ビス(3-ベンゾイルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-3)の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(67-2, 402.1mg, 1.7777mmol), DMF(18mL), 炭酸カリウム(737.1mg, 5.3332mmol)及び3-ベンゾイルオキシベンジルクロリド(1.0525g, 0.4.2663mmol)を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビス(3-ベンゾイルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-3, 1.15g, 100%)を得た。

【0381】NMR(CDC₁₃) ppm: 8.11~8.22(4H, m), 7.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.59~7.68(2H, m), 6.99~7.55(12H, m), 7.03(1H, d, J=8.6Hz), 5.23(2H, s), 5.11(2H, s), 3.88(3H, s), 3.86(3H, s).

【0382】実施例67-4

3, 4-ビス(3-ヒドロキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-4)の合成

3, 4-ビス(3-ベンゾイルオキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-3, 233.0mg, 3603mmol)をメタノール(3.6mL)及びTHF(2mL)の混合溶媒に溶解し、ナトリウムメチラート(47.0mg, 0.8700mmol)を加え、外温50℃で4時間、更に室温で3日間攪拌。反応終了後、反応液に2M-硫酸水素カリウム水溶液を加え、エーテルで抽出。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒溜去。3, 4-ビス(3-ヒドロキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-4, 188mg, 安息香酸メチル含む)を得た。

【0383】実施例67-5

3, 4-ビス(3-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-5)の合成

3, 4-ビス(3-ヒドロキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-4, 69.0mg, 0.1322mmol), DMF(2mL), 炭酸カリウム(54.0mg, 0.3907mmol)及び2-クロロベンジルクロリド(52.0mg, 0.3229mmol)を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビ

ス(3-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-5, 85.0mg, 94%)を得た。

【0384】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.18~7.58(10H, m), 7.01(1H, d, J=8.7Hz), 6.86~7.10(6H, m), 5.18(2H, s), 5.09(4H, s), 5.06(2H, s), 3.88(3H, s), 3.86(3H, s).

【0385】実施例67-6

3, 4-ビス(3-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸(67-6)の合成

3, 4-ビス(3-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-5, 77.0mg, 0.1120mmol), メタノール(4mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様の処理を行い、3, 4-ビス(3-(2-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸(67-6, 78.0mg, 100%)を得た。

【0386】MS(FAB, POS) m/z: 659 [M+H]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 7.81(1H, d, J=8.7Hz), 6.78~7.55(17H, m), 5.18(2H, s), 5.10(2H, s), 5.09(2H, s), 5.02(2H, s).

【0387】実施例68-1

3, 4-ビス(3-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(68-1)の合成

3, 4-ビス(3-ヒドロキシベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(67-4, 66.0mg, 0.1265mmol), DMF(2mL), 炭酸カリウム(54.0mg, 0.3907mmol)及び3-クロロベンジルクロリド(52.0mg, 0.3229mmol)を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 4-ビス(3-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(68-1, 60.0mg, 69%)を得た。

【0388】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.78(1H, d, J=8.7Hz), 7.22~7.42(10H, m), 7.02(1H, d, J=8.7Hz), 6.85~7.07(6H, m), 5.17(2H, s), 5.05(2H, s), 4.93(2H, s), 4.92(2H, s), 3.88(3H, s), 3.86(3H, s).

【0389】実施例68-2

3, 4-ビス(3-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸(68-2)の合成

3, 4-ビス(3-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ)フタル酸ジメチル(68-1, 54.0m

g, 0. 0785 mmol), メタノール (4 mL), THF (2 mL), 水 (1 mL) 及び水酸化カリウム (1 g) を実施例 01-3 と同様に処理することにより, 3, 4-ビス {3-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸 (6.8-2, 49.0 mg, 9.5%)を得た。

【0390】MS (FAB, POS) m/z: 659 [M+H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.77~7.41 (17H, m), 6.30 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.93 (2H, s), 4.84 (2H, s).

【0391】実施例 69-1

3, 4-ビス {3-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸ジメチル (69-1) の合成
3, 4-ビス (3-ヒドロキシベンジルオキシ) フタル酸ジメチル (6.7-4, 53.0 mg, 0.1016 mmol), DMF (2 mL), 炭酸カリウム (41.0 mg, 0.2966 mmol), 4-クロロベンジルクロリド (40.0 mg, 0.2484 mmol) を実施例 02-1 と同様に処理することにより, 3, 4-ビス {3-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸ジメチル (69-1, 69.0 mg, 9.9%)を得た。

【0392】NMR (CDCl₃) ppm: 7.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17~7.34 (10H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.84~7.06 (6H, m), 5.17 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.93 (2H, s), 4.91 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s).

【0393】実施例 69-2

3, 4-ビス {3-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸 (69-2) の合成
3, 4-ビス {3-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸ジメチル (69-1, 63.0 mg, 0.0916 mmol), メタノール (4 mL), THF (2 mL), 水 (1 mL) 及び水酸化カリウム (1 g) を実施例 01-3 と同様に処理することにより, 3, 4-ビス {3-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ} フタル酸 (69-2, 62.0 mg, 1.00%)を得た。

【0394】MS (FAB, POS) m/z: 659 [M+H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.76~7.34 (17H, m), 7.30 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 5.09 (2H, s), 4.92 (2H, s), 4.83 (2H, s).

【0395】実施例 71-1

4-(ファルネシルオキシ)-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (71-1) の合成

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (500 mg, 2.21 mmol), 臭化 trans, trans-*β*-アルネシル (0.599 ml, 630 mg, 2.21 mmol), ソジウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (5.30 ml, 5.30 mmol), ヘキサメチルフォスホリックトリアミド (2.01 ml, 1.80 g, 11.05 mmol) 及び無水テトラヒドロフラン (10 ml) を, 実施例 01-1 と同様に処理することにより, 4-(ファルネシルオキシ)-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (71-1, 220 mg, 23%)を得た。

【0396】NMR (CDCl₃) ppm: 8.080 (1H, s), 7.306 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.919 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.472 (1H, dt, Jd = 1.0 Hz, Jt = 6.6 Hz), 5.030~5.150 (2H, m), 4.665 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.945 (3H, s), 3.856 (3H, s), 1.900~2.210 (8H, m), 1.740 (3H, s), 1.674 (3H, s), 1.596 (6H, s).

【0397】実施例 71-2

4-(ファルネシルオキシ)-3-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (71-2) の合成

4-(ファルネシルオキシ)-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (71-1, 70 mg, 0.163 mmol), 4-クロロメチル-p-テルフェニル (59 mg, 0.211 mmol), 固形炭酸カリウム (29 mg, 0.211 mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) を, 実施例 01-2 と同様に処理することにより, 4-(ファルネシルオキシ)-3-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (71-2, 9.0 mg, 8.2%)を無色個体として得た。

【0398】NMR (CDCl₃) ppm: 7.795 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.300~7.690 (13H, m), 6.982 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.530 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.097 (2H, s), 5.020~5.160 (2H, m), 4.696 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.890 (3H, s), 3.864 (3H, s), 1.880~2.210 (8H, m), 1.766 (3H, s), 1.667 (3H, s), 1.588 (6H, br s).

【0399】実施例 71-3

4-(ファルネシルオキシ)-3-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸 (71-3) の合成

4-(ファルネシルオキシ)-3-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (71-2, 8.5 m

g, 0. 126 mmol), 85%水酸化カリウム(508 mg, 7.70 mmol), メタノール(1.0 ml), テトラヒドロフラン(1.0 ml)及び水(0.3 ml)を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-(ファルネシルオキシ)-3-[$(p$ -テルフェニル)メトキシ]フタル酸(71-3, 75 mg, 93%)を無色個体として得た。

【0400】MS (FAB, POS) m/z: 667
[M+Na]⁺, 689 [M-2H+2Na+H]⁺, 1311 [2M+Na]⁺, 243 [CH₂PhPhPh]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7.842 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.550~7.680 (10H, m), 7.280~7.470 (3H, m), 6.978 (1H, d, J=8.7 Hz), 5.509 (1H, t, J=6.1 Hz), 5.138 (2H, s), 5.000~5.300 (2H, m), 4.676 (2H, d, J=6.1 Hz), 1.890~2.200 (8H, m), 1.753 (3H, s), 1.660 (3H, s), 1.581 (6H, br s).

【0401】実施例72-1

4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(72-1)の合成

4-(ファルネシルオキシ)-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル(71-1, 70 mg, 0.163 mmol), [3-(クロロメチル)フェニル][2-ベンジルフェニル]エーテル(65 mg, 0.211 mmol), 固形炭酸カリウム(29 mg, 0.211 mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(2 ml)を, 実施例01-2と同様に処理することにより, 4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(72-1, 109 mg, 95%)を無色シロップとして得た。

【0402】NMR (CDCl₃) ppm: 7.771 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.946 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.775~7.315 (13H, m), 5.455 (1H, t, J=6.3 Hz), 5.000~5.130 (2H, m), 4.993 (2H, s), 4.648 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.989 (2H, s), 3.848 (3H, s), 3.796 (3H, s), 1.890~2.170 (8H, m), 1.728 (3H, s), 1.668 (3H, s), 1.581 (6H, s).

【0403】実施例72-2

4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸(72-2)の合成

4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸ジメチル(7

2-1, 99 mg, 0.141 mmol), 85%水酸化カリウム(506 mg, 7.70 mmol), メタノール(1.0 ml), テトラヒドロフラン(1.5 ml)及び水(0.5 ml)を実施例01-3と同様に処理することにより, 4-(ファルネシルオキシ)-3-[3-(2-ベンジルフェノキシ)ベンジルオキシ]フタル酸(72-2, 87 mg, 92%)を無色個体として得た。

【0404】MS (FAB, POS) m/z: 697
[M+Na]⁺, 719 [M-2H+2Na+H]⁺, 735 [M-2H+Na+K+H]⁺, 1371 [2M+Na]⁺, 1387 [2M+K]⁺, 1409 [2M-2H+Na+K+H]⁺, 273 [3-(2-benzylphenoxy)phenylCH₂]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7.809 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.700~7.300 (14H, m), 5.441 (1H, t, J=5.4 Hz), 5.052 (4H, br s), 4.629 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.950 (2H, s), 1.900~2.150 (8H, m), 1.722 (3H, s), 1.665 (3H, s), 1.580 (6H, s).

【0405】実施例73-1

3-ヒドロキシ-4-[$(p$ -テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル(73-1)の合成

アルゴン雰囲気中, 氷冷攪拌下, 3,4-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(200 mg, 0.884 mmol)の無水テトラヒドロフラン(5 ml)溶液中に, ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0 Mテトラヒドロフラン溶液(2.12 ml, 2.12 mmol))を加え, 氷冷下, 30分攪拌。次いで, 氷冷攪拌下, 4-クロロメチル-p-テルフェニル(246 mg, 0.884 mmol)及びヘキサメチルfosfオリックトリアミド(1.61 ml, 1.44 g, 8.84 mmol)を加え, 0°Cで40分, 次いで室温で2時間38分攪拌。ヘキサメチルfosfオリックトリアミド(1.12 ml, 1.01 g, 6.2 mmol)を追加し, 室温で3日間攪拌し, 更に, 4時間加熱還流。反応液を実施例01-1と同様に処理することにより, 3-ヒドロキシ-4-[$(p$ -テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル(73-1, 92 mg, 22%)を得た。

【0406】NMR (CDCl₃) ppm: 8.440 (1H, s), 7.610~7.710 (8H, m), 7.310~7.540 (5H, m), 7.264 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.007 (1H, d, J=8.5 Hz), 5.246 (2H, s), 3.953 (3H, s), 3.859 (3H, s).

【0407】実施例73-2

3-(ファルネシルオキシ)-4-[$(p$ -テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル(73-2)の合成

3-ヒドロキシ-4-[$(p$ -テルフェニル)メトキ

シ] フタル酸ジメチル (73-1, 86 mg, 0. 18 4 mmol), 臭化 *trans*, *trans*-ファルネシル (65 μ l, 68 mg, 0. 239 mmol), 固形炭酸カリウム (33 mg, 0. 239 mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) を、実施例01-2と同様に処理することにより、3-(ファルネシルオキシ)-4-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル (73-2, 102 mg, 82%) を無色個体として得た。

【0408】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 765 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 620~7. 710 (8H, m), 7. 320~7. 560 (5H, m), 7. 026 (1H, d, J=8. 7 Hz), 5. 501 (1H, t, J=7. 3 Hz), 5. 232 (2H, s), 5. 020~5. 140 (2H, m), 4. 613 (2H, d, J=7. 3 Hz), 3. 954 (3H, s), 3. 854 (3H, s), 1. 880~2. 150 (8H, m), 1. 662 (3H, d, J=1. 0 Hz), 1. 618 (3H, d, J=1. 0 Hz), 1. 578 (6H, s).

【0409】実施例73-3

3-(ファルネシルオキシ)-4-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸 (73-3) の合成
3-(ファルネシルオキシ)-4-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル (73-2, 95 mg, 0. 141 mmol), 85%水酸化カリウム (54.4 mg, 8. 24 mmol), メタノール (1. 0 ml), テトラヒドロフラン (1. 5 ml) 及び水 (0. 3 ml) を実施例01-3と同様に処理することにより、3-(ファルネシルオキシ)-4-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル (73-3, 83 mg, 91%) を無色個体として得た。

【0410】MS (FAB, POS) m/z: 667 [M+Na]⁺, 689 [M-2H+2Na+H]⁺, 463 [M-farnesyl+Na]⁺, 441 [M-farnesyl+H]⁺, 243 [CH₂PhPhPh]⁺.
NMR (CDCl₃) ppm: 7. 846 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 300~7. 730 (13H, m), 7. 064 (1H, d, J=8. 7 Hz), 6. 560 (2H, b), 5. 571 (1H, t, J=7. 0 Hz), 5. 246 (2H, s), 5. 074 (2H, brs), 4. 692 (2H, d, J=7. 0 Hz), 1. 860~2. 150 (8H, m), 1. 637 (6H, s), 1. 558 (6H, s).

【0411】実施例74-1

4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (74-1) の合成

アルゴン気流下, 3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチ

ル (150. 1 mg, 0. 6636 mmol), THF (3. 3 mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド (0. 58 mL, 0. 56 g, 3. 14 mmol), ソジウムヘキサメチルジシラジドTHF 1M溶液 (1. 46 mL, 1. 46 mmol) 及び α -クロロ-3-{(2-ベンジル)フェノキシ}トルエン (225. 4 mg, 0. 7299 mmol) を実施例01-1と同様に処理することにより、4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (74-1, 59. 5 mg (18%))を得た。

【0412】NMR (CDCl₃) ppm: 8. 43 (1H, s), 7. 02~7. 33 (11H, m), 6. 81~6. 94 (4H, m), 5. 11 (2H, s), 3. 96 (2H, brs), 3. 95 (3H, s), 3. 85 (3H, s).

【0413】実施例74-2

4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸ジメチル (74-2) の合成

4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (74-1, 55. 5 mg, 0. 1113 mmol), 炭酸カリウム (23. 1 mg, 0. 1671 mmol), ファルネシルプロミド (38. 1 mg, 0. 1336 mmol), DMF (3 mL) を実施例01-2と同様に処理することにより、4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸ジメチル (74-2, 63. 0 mg, 80%)を得た。

【0414】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 73 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 07~7. 33 (10H, m), 6. 81~6. 97 (4H, m), 5. 42~5. 51 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 4. 99~5. 14 (2H, m), 4. 54 (2H, d, J=7. 3 Hz), 3. 94 (2H, s), 3. 95 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 1. 91~2. 12 (8H, m), 1. 59 (6H, brs), 1. 58 (3H, brs), 1. 56 (3H, brs).

【0415】実施例74-3

4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸 (74-3) の合成

4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸ジメチル (74-2, 59. 0 mg, 0. 0839 mmol), メタノール (2 mL), THF (2 mL), 水 (1 mL) 及び水酸化カリウム (1 g) を実施例01-3と同様に処理することにより、4-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸 (74-3, 50. 5 mg, 89%)を得た。

【0416】NMR (CDCl₃) ppm: 7.78 (1H, d, J=8.7Hz), 7.50 (1H, br s), 6.82~7.33 (14H, m), 5.47~5.57 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.03~5.14 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=7.3Hz), 3.96 (2H, s), 1.88~2.11 (8H, m), 1.65 (3H, br s), 1.60 (3H, br s), 1.57 (3H, d, J=1.0Hz), 1.55 (3H, d, J=1.0Hz).

【0417】実施例75-1

3, 5-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(75-1)の合成

3, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50.0mg, 0.2211mmol), DMF (1mL), 炭酸カリウム (91.0mg, 0.6584mmol) 及び 1-ヨード-3-(2-ナフチル)プロパン (163.0mg, 0.5504mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより、3, 5-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル (75-1, 127.0mg, 100%)を得た。

【0418】NMR (CDCl₃) ppm: 7.73~7.82 (6H, m), 7.40~7.46 (4H, m), 7.33 (2H, dt, J=8.5, 1.8Hz), 7.12 (2H, br s), 7.04 (1H, d, J=2.2Hz), 6.54 (2H, d, J=2.2Hz), 3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=6.2Hz), 3.87 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=7.7Hz), 2.94 (2H, t, J=7.7Hz), 2.09~2.24 (4H, m).

【0419】実施例75-2

3, 5-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸(75-2)の合成

3, 5-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸ジメチル (75-1, 119.0mg, 0.2115mmol), メタノール (4mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 5-ビス{3-(2-ナフチル)プロポキシ}フタル酸 (75-2, 144.0mg, 100%)を得た。

MS (FAB, POS) m/Z: 535 [M+H]⁺.

【0420】NMR (CDCl₃) ppm: 8.60 (2H, br s), 7.64~7.79 (6H, m), 7.56 (1H, br s), 7.54 (1H, br s), 7.21~7.43 (6H, m), 7.02 (1H, d, J=2.0Hz), 6.46 (1H, d, J=2.0Hz), 3.84 (4H, t, J=5.9Hz), 2.84 (2H, t, J=5.9Hz), 2.84 (2H, t, J=7.2Hz), 1.98~2.12 (4H, m).

【0421】実施例76-1

3, 5-ビス(ファルネシルオキシ)フタル酸ジメチル(76-1)の合成

3, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50.0mg, 0.2211mmol), DMF (1mL), 炭酸カリウム (91.0mg, 0.6584mmol) 及び ファルネシルプロミド (188.0mg, 0.6590mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより、3, 5-ビス(ファルネシルオキシ)フタル酸ジメチル (76-1, 142.0mg, 100%)を得た。

【0422】NMR (CDCl₃) ppm: 7.07 (1H, d, J=2.3Hz), 6.66 (1H, d, J=2.3Hz), 5.37~5.52 (2H, m), 5.04~5.15 (4H, m), 4.53~4.58 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s), 1.91~2.16 (16H, m), 1.75 (3H, br s), 1.70 (3H, br s), 1.68 (6H, br s), 1.60 (12H, br s).

【0423】実施例76-2

3, 5-ビス(ファルネシルオキシ)フタル酸(76-2)の合成

3, 5-ビス(ファルネシルオキシ)フタル酸ジメチル (76-1, 132.0mg, 0.2050mmol), メタノール (4mL), THF (2mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 5-ビス(ファルネシルオキシ)フタル酸 (76-2, 125.0mg, 100%)を得た。

【0424】MS (FAB, POS) m/Z: 629

[M+Na]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 8.40 (2H, br s), 7.06 (1H, d, J=2.1Hz), 6.67 (1H, d, J=2.1Hz), 5.42~5.52 (2H, m), 5.03~5.16 (4H, m), 4.62 (2H, d, J=6.5Hz), 4.56 (2H, d, J=6.6Hz), 1.90~2.17 (16H, m), 1.75 (3H, br s), 1.72 (3H, br s), 1.67 (6H, br s), 1.60 (6H, br s), 1.59 (6H, br s).

【0425】実施例77-1

3, 5-ビス{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-1)及び3-ヒドロキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-2)の合成

3, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (157.2mg, 0.6950mmol), アセトン (8mL), 炭酸カリウム (153.7mg, 1.1121mmol), 1-ブロモ-(3-フェノキシフェニル)プロパン (323.8mg, 1.1120mmol) 及びDMF (0.7mL) を実施例01-1と同様に処理するこ

とにより、3, 5-ビス{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-1, 239.4mg, 53%)及び3-ヒドロキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-2, 84.2mg, 28%)を得た。

3, 5-ビス{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-1)

【0426】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.18~7.35(6H, m), 6.80~7.12(13H, m), 6.56(1H, d, J=2.3Hz), 3.98(2H, t, J=5.9Hz), 3.97(2H, t, J=6.1Hz), 3.90(3H, s), 3.87(3H, s), 2.78(2H, t, J=6.1Hz) 2.74(2H, t, J=7.0Hz), 2.11(2H, t, J=6.6Hz), 2.05(2H, t, J=6.3Hz).

3-ヒドロキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-2)
NMR(CDC₁₃) ppm: 11.03(1H, s), 7.20~7.36(3H, m), 6.83~7.13(6H, m), 6.48(1H, d, J=2.5Hz), 6.46(1H, d, J=2.5Hz), 3.96(2H, t, J=6.2Hz), 3.89(3H, s), 3.86(3H, s), 2.76(2H, t, J=7.5Hz), 2.01~2.15(2H, m).

【0427】実施例77-2

3, 5-ビス{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸(77-2)の合成

3, 5-ビス{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-1, 223.5mg, 0.3456mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3, 5-ビス{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸(77-2, 196.8mg, 92%)を得た。

【0428】MS(FAB, POS) m/Z: 619 [M+H]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 8.60(2H, br s), 6.76~7.35(19H, m), 6.60(1H, d, J=2.0Hz), 3.99(2H, t, J=5.9Hz), 3.97(2H, t, J=6.1Hz), 2.78(2H, t, J=7.7Hz) 2.76(2H, t, J=7.1Hz), 2.01~2.16(4H, m).

【0429】実施例78-1

3-フルネシルオキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(78-1)

の合成

3-ヒドロキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(77-1-2, 79.2mg, 0.1815mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(50.2mg, 0.3632mmol)及びフルネシルプロミド(77.7mg, 0.2724mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより、3-フルネシルオキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(78-1, 86.3mg, 74%)を得た。

【0430】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.75~7.83(2H, m), 7.79(1H, d, J=8.1Hz), 7.64(1H, br s), 7.37~7.50(2H, m), 7.35(1H, dd, J=8.5, 1.7Hz), 7.04(1H, d, J=2.2Hz), 6.63(1H, d, J=2.2Hz), 5.37~5.46(1H, m), 5.03~5.13(2H, m), 4.55(2H, d, J=6.5Hz), 4.03(2H, t, J=6.2Hz), 3.90(3H, s), 3.85(3H, s), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 2.13~2.37(2H, m), 1.91~2.15(8H, m), 1.69(3H, br s), 1.68(3H, br s), 1.59(6H, br s).

【0431】実施例78-2

3-フルネシルオキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸(78-2)の合成

3-フルネシルオキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸ジメチル(78-1, 66.9mg, 0.1044mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、3-フルネシルオキシ-5-{3-(3-フェノキシフェニル)プロポキシ}フタル酸(78-2, 63.8mg, 99%)を得た。

【0432】MS(FAB, POS) m/Z: 635 [M+Na]⁺.

NMR(CDC₁₃) ppm: 7.22~7.36(3H, m), 6.82~7.13(7H, m), 6.65(1H, d, J=2.2Hz), 5.43~5.52(1H, m), 5.03~5.13(2H, m), 4.70(2H, br s), 4.65(2H, d, J=6.4Hz), 4.00(2H, t, J=5.8Hz), 2.79(2H, t, J=7.3Hz), 1.90~2.17(10H, m), 1.74(3H, br s), 1.67(3H, br s), 1.59(6H, br s).

【0433】実施例80-1

3-ヒドロキシ-5-[*(p*-テルフェニル)メトキシ]フタル酸ジメチル(80-1)の合成

3, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (150mg, 0.663mmol), 4-クロロメチル-p-テルフエニル (1.85mg, 0.663mmol), ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.0Mテトラヒドロフラン溶液 (1.66ml, 1.66mmol), ヘキサメチルfosforilictトリアミド (1.20ml, 1.08g, 6.63mmol) 及び無水テトラヒドロフラン (3ml) を、実施例01-1と同様に処理することにより、3-ヒドロキシ-5-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (80-1, 69mg, 22%) を無色個体として得た。

【0434】NMR (CDCl₃) ppm: 11.055 (1H, s), 7.620~7.730 (8H, m), 7.315~7.520 (5H, m), 6.610 (2H, s), 5.133 (2H, s), 3.892 (3H, s), 3.887 (3H, s).

【0435】実施例80-2

3-(ファルネシルオキシ)-5-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (80-2) の合成
3-ヒドロキシ-5-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (80-1, 62mg, 0.132mmol), 臭化trans, trans-ファルネシル (4.7μl, 4.9mg, 0.172mmol), 固形炭酸カリウム (24mg, 0.172mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (2ml) を、実施例01-2と同様に処理することにより、3-(ファルネシルオキシ)-5-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (80-2, 63mg, 71%) を無色個体として得た。

【0436】NMR (CDCl₃) ppm: 7.600~7.720 (8H, m), 7.300~7.550 (5H, m), 7.191 (1H, d, J=2.2Hz), 6.748 (1H, d, J=2.2Hz), 5.410 (1H, t, J=6.3Hz), 5.147 (2H, s), 5.025~5.180 (2H, m), 4.563 (2H, d, J=6.3Hz), 3.907 (3H, s), 3.883 (3H, s), 1.900~2.200 (8H, m), 1.698 (3H, s), 1.670 (3H, s), 1.588 (6H, s).

【0437】実施例80-3

3-(ファルネシルオキシ)-5-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸 (80-3) の合成
3-(ファルネシルオキシ)-5-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸ジメチル (80-2, 57mg, 0.085mmol), 85%水酸化カリウム (5.26mg, 7.97mmol), メタノール (1.0ml), テトラヒドロフラン (1.5ml) 及び水 (0.3ml) を実施例01-3と同様に処理することにより、3-(ファルネシルオキシ)-5-[(p-テルフェニル) メトキシ] フタル酸 (80-3, 47mg, 8

5%) を無色個体として得た。

【0438】MS (FAB, POS) m/z: 667 [M+Na]⁺, 1311 [2M+Na]⁺, 463 [M-farnesyl+Na]⁺, 441 [M-farnesyl+H]⁺.
MS (+NaCl) m/z: 689 [M-H+2Na]⁺, 711 [M-2H+3Na]⁺, 1399 [2M-4H+5Na]⁺, 463 [M-farnesyl+Na]⁺, 243 [CH₂PhPhPh]⁺.

【0439】実施例81-1
5-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (81-1) の合成

アルゴン気流下、3, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (140.5mg, 0.6212mmol), THF (3.3mL), ヘキサメチルホスホン酸アミド (1.08mL, 1.11g, 6.21mmol), ソジウムヘキサメチルジラジドTHF 1M溶液 (1.37mL, 1.37mmol) 及びα-クロロ-3-{(2-ベンジル)フェノキシ}トルエン (211.0mg, 0.6833mmol) を実施例01-1と同様に処理することにより、5-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (81-1, 85.2mg, 28%)を得た。

【0440】NMR (CDCl₃) ppm: 11.03 (1H, brs), 7.03~7.33 (10H, m), 6.81~6.92 (3H, m), 6.55 (2H, s), 5.00 (2H, s), 3.97 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.87 (3H, s).

【0441】実施例81-2
5-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ファルネシルオキシフタル酸ジメチル (81-2) の合成

5-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフタル酸ジメチル (81-1, 78.4mg, 0.1573mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (32.6mg, 0.2359mmol) 及びファルネシルプロミド (53.8mg, 0.1885mmol) を実施例01-2と同様に処理することにより、5-{3-(2-ベンジル)フェノキシ}

ベンジルオキシ-3-フルネシルオキシフタル酸ジメチル(81-2, 56.4mg, 51%)を得た。

【0442】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.04~7.34(11H, m), 6.82~6.95(3H, m), 6.70(1H, d, J=2.3Hz), 5.36~5.44(1H, m), 5.03(2H, s), 5.03~5.13(2H, m), 4.54(2H, d, J=5.9Hz), 3.92(2H, s), 3.90(3H, s), 3.86(3H, s), 1.90~2.11(8H, m), 1.69(3H, br s), 1.67(3H, br s), 1.59(3H, br s), 1.57(3H, s).

【0443】実施例81-3

5-[3-(2-ベンジル)フェノキシ]ベンジルオキシ-3-フルネシルオキシフタル酸(81-3)の合成

5-[{3-(2-ベンジル)フェノキシ}ベンジル]-3-フルネシルオキシフタル酸ジメチル(81-2, 51.5mg, 0.0733mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 5-[3-(2-ベンジル)フェノキシ]ベンジルオキシ-3-フルネシルオキシフタル酸(81-3, 44.2mg, 89%)を得た。

【0444】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.03~7.35(11H, m), 6.82~6.94(3H, m), 6.73(1H, d, J=2.2Hz), 6.50(2H, br s), 5.41~5.49(1H, m), 5.03~5.13(2H, m), 5.03(2H, s), 4.63(2H, d, J=6.2Hz), 3.97(2H, s), 1.89~2.13(8H, m), 1.72(3H, br s), 1.66(3H, br s), 1.58(6H, br s).

【0445】実施例82-1

5-フルネシルオキシ-3-メトキシフタル酸ジメチル(82-1)の合成

5-ヒドロキシ-3-メトキシフタル酸ジメチル(103.6mg, 0.4313mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(89.4mg, 0.6468mmol)及びフルネシルプロミド(147.6mg, 0.5174mmol)を実施例01-2と同様に処理することにより, 5-フルネシルオキシ-3-メトキシフタル酸ジメチル(82-1, 144.5mg, 76%)を得た。

【0446】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.08(1H, d, J=2.2Hz), 6.67(1H, d, J=2.2Hz), 5.42~5.52(1H, m), 5.04~5.15(2H, m), 4.58(2H, d, J=6.6Hz), 3.91(3H, s), 3.88(3H, s), 3.82(3H, s), 1.92~

2.22(8H, m), 1.76(3H, br s), 1.68(3H, br s), 1.60(6H, br s).

【0447】実施例82-2

5-フルネシルオキシ-3-メトキシフタル酸(82-2)の合成

5-フルネシルオキシ-3-メトキシフタル酸ジメチル(82-1, 121.8mg, 0.2752mmol), メタノール(5mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 5-フルネシルオキシ-3-メトキシフタル酸(82-2, 56.1mg, 49%)を得た。

【0448】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.13(1H, d, J=2.2Hz), 6.80(2H, br s), 6.73(1H, d, J=2.2Hz), 5.48(1H, td, J=6.3, 1.0Hz), 5.05~5.16(2H, m), 4.61(2H, d, J=6.0Hz), 3.89(3H, s), 1.93~2.23(8H, m), 1.77(3H, d, J=1.0Hz), 1.68(3H, d, J=1.0Hz), 1.61

【0449】実施例83-1

3,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル(83-1)の合成

3,5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(56.7mg, 0.2507mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(97.9mg, 0.7083mmol)及びビスホモグラニルオキド(165.5mg, 0.5664mmol)を実施例02-1と同様に処理を行い, 3,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル(83-1, 90.5mg, 65%)を得た。

【0450】NMR(CDC₁₃) ppm: 7.03(1H, d, J=2.2Hz), 6.62(1H, d, J=2.2Hz), 5.05~5.18(2H, m), 3.98(2H, t, J=6.3Hz), 3.90(2H, t, J=6.3Hz), 3.90(3H, s), 3.87(3H, s), 1.93~2.23(12H, m), 1.72~1.89(4H, m), 1.68(6H, br s), 1.59(6H, br s), 1.58(6H, br s).

【0451】実施例83-2

3,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸(83-2)の合成

3,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル(83-1, 85.9mg, 0.1548mmol), メタノール(2mL), THF(2mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより, 3,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸(83-2, 70.3mg, 86%)を得た。

【0452】NMR (CDCl₃) ppm: 7.38 (2H, s), 5.90 (2H, brs), 5.05~5.20 (4H, m), 4.09 (4H, t, J=6.3Hz), 1.79~2.27 (16H, m), 1.67 (6H, brs), 1.60 (12H, brs).

【0453】実施例84-1

3-メトキシ-5-[3-{N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(β-ナフチル)エチルアミノ}プロポキシ]フタル酸ジメチル(84-1)の合成

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(β-ナフチル)エチルアミン(3.66mg, 1.11mmol), 固形炭酸水素ナトリウム(9.3mg, 1.11mmol)及び乾燥ジメチルホルムアミド(3ml)の混合物中に、5-(3-ブロモプロポキシ)-3-メトキシフタル酸ジメチル(200mg, 0.554mmol)を加え、室温で1.5時間、70℃で1.5時間、次いで100℃で2時間加熱攪拌。冰冷攪拌下、反応液に、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥。無水硫酸ナトリウムを濾去し、減圧下溶媒を留去して、無色シロップ(0.61g)を得た。このものをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 120ml, n-ヘキサン-酢酸エチル, 4:1)により分離し、3-メトキシ-5-[3-{N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(β-ナフチル)エチルアミノ}プロポキシ]フタル酸ジメチル(84-1, 2.25mg, 67%)を無色シロップとして得た。

【0454】NMR (CDCl₃) ppm: 7.680~7.800 (3H, m), 7.561 (1H, s), 7.350~7.485 (2H, m), 7.342 (1H, d, J=2.0Hz), 7.253 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.0Hz), 7.216 (1H, d, J=8.2Hz), 7.038 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.0Hz), 6.921 (1H, d, J=2.3Hz), 6.462 (1H, d, J=2.3Hz), 3.921 (3H, s), 3.877 (3H, s), 3.847 (2H, t, J=6.2Hz), 3.768 (3H, s), 3.604 (2H, s), 2.780~3.000 (4H, m), 2.649 (2H, t, J=6.6Hz), 1.876 (2H, quintet, J=6.4Hz).

【0455】実施例84-2

3-メトキシ-5-[3-{N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(β-ナフチル)エチルアミノ}プロポキシ]フタル酸(84-2)の合成

3-メトキシ-5-[3-{N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(β-ナフチル)エチルアミノ}プロポキシ]フタル酸ジメチル(84-1, 210mg, 0.344mmol), 85%水酸化カリウム(1.079g, 16.3mmol), メタノール(2.0ml),

テトラヒドロフラン(3ml)及び水(0.5ml)を実施例01-3と同様に処理することにより、3-メトキシ-5-[3-{N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(β-ナフチル)エチルアミノ}プロポキシ]フタル酸(84-2, 116mg, 58%)を無色個体として得た。

【0456】MS (FAB, POS) m/z: 582, 584 [M+H]⁺, 604, 606 [M+N_a]⁺, 626, 628 [M-H+2N_a]⁺, 440, 442, 368, 370.

NMR (DMSO-D) ppm: 7.730~7.870 (3H, m), 7.644 (1H, s), 7.370~7.490 (4H, m), 7.331 (1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 7.192 (1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 6.912 (1H, d, J=2.2Hz), 6.531 (1H, d, J=2.2Hz), 3.944 (2H, t, J=5.7Hz), 3.686 (3H, s), 3.653 (2H, s), 2.09 (2H, t, J=6.6Hz), 2.753 (2H, t, J=7.4Hz), 2.650 (2H, t, J=6.6Hz), 1.857 (2H, m).

【0457】実施例86-1

4,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル(86-1)の合成

4,5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル(5.3.7mg, 0.2374mmol), DMF(3mL), 炭酸カリウム(98.4mg, 0.7120mmol)及びビスホモグラニルプロミド(137.4mg, 0.4702mmol)を実施例02-1と同様に処理することにより、4,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル(86-1, 109.4mg, 83%)を得た。

【0458】NMR (CDCl₃) ppm: 7.16 (2H, s), 5.05~5.18 (4H, m), 4.04 (4H, t, J=6.4Hz), 3.87 (6H, s), 2.19 (4H, t, J=7.2Hz), 1.80~2.06 (12H, m), 1.67 (6H, s), 1.59 (12H, s).

【0459】実施例86-2

4,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸(86-2)の合成

4,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸ジメチル(86-1, 100.1mg, 0.1804mmol), メタノール(4mL), THF(0.5mL), 水(1mL)及び水酸化カリウム(1g)を実施例01-3と同様に処理することにより、4,5-ビス(ビスホモグラニルオキシ)フタル酸(86-2, 62.9mg, 66%)を得た。

【0460】MS (FAB, POS) m/z: 527 [M+H]⁺, 549 [M+N_a]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 37 (2H, s), 5. 04~5. 22 (4H, m), 4. 09 (4H, t, J=6. 4Hz), 2. 20 (4H, t, J=7. 2Hz), 1. 83~2. 12 (12H, m), 1. 67 (6H, s), 1. 60 (12H, s).

【0461】実施例87-1

4, 5-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル(87-1)の合成

4, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (53. 3mg, 0. 2356mmol), DMF (2. 5mL), 炭酸カリウム (97. 7mg, 0. 7069mmol) 及び1-ヨード-5-フェニルベンタン (161. 5mg, 0. 5891mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 4, 5-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル (87-1, 102. 6mg, 84%)を得た。

【0462】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 12~7. 31 (10H, m), 7. 16 (2H, s), 4. 03 (4H, t, J=6. 6Hz), 3. 87 (6H, s), 2. 64 (4H, t, J=7. 5Hz), 1. 63~1. 78 (4H, m), 1. 46~1. 60 (8H, m).

【0463】実施例87-2

4, 5-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸(87-2)の合成

4, 5-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸ジメチル (87-1, 83. 3mg, 0. 1606mmol), メタノール (3mL), THF (1mL), 水 (1mL) 及び水酸化カリウム (1g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 4, 5-ビス(5-フェニルベンチルオキシ)フタル酸 (87-2, 55. 1mg, 70%)を得た。

【0464】MS (FAB, POS) m/z: 491 [M+H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 80 (2H, br s), 7. 35 (2H, s), 7. 13~7. 32 (10H, m), 4. 07 (4H, t, J=6. 5Hz), 2. 65 (4H, t, J=7. 5Hz), 1. 44~1. 78 (12H, m).

【0465】実施例88-1

4, 5-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸ジメチル(88-1)の合成

4, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (63. 0mg, 0. 2758mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (115. 5mg, 0. 8357mmol) 及び1-ヨード-4-フェニルブタン (181. 1mg, 0. 6962mmol) を実施例02-1と同様に処理することにより, 4, 5-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸ジメチル (88-1, 96. 6mg, 71%)を得た。

【0466】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 13~7. 32 (10H, m), 7. 16 (2H, s), 4. 05 (4H, t, J=6. 0Hz), 3. 88 (6H, s), 2. 68 (4H, t, J=7. 0Hz), 1. 71~1. 95 (8H, m).

【0467】実施例88-2

4, 5-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸(88-2)の合成

4, 5-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸ジメチル (85. 2mg, 0. 1737mmol), メタノール (4mL), THF (2mL), 水 (1. 5mL) 及び水酸化カリウム (1. 5g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 4, 5-ビス(4-フェニルブトキシ)フタル酸 (88-2, 67. 7mg, 84%)を得た。

【0468】MS (FAB, POS) m/z: 463 [M+H]⁺.

NMR (CDCl₃) ppm: 7. 35 (2H, s), 7. 13~7. 31 (10H, m), 6. 60 (2H, br s), 4. 09 (4H, t, J=5. 6Hz), 2. 69 (4H, t, J=7. 2Hz), 1. 78~1. 92 (8H, m).

【0469】実施例89-1

4, 5-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸ジメチル(89-1)の合成

4, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (50. 2mg, 0. 2219mmol), DMF (3mL), 炭酸カリウム (92. 0mg, 0. 6657mmol) 及び1-ヨード-6-フェニルヘキサン (146. 8mg, 0. 5094mmol) を実施例02-1と同様の処理を行い, 4, 5-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸ジメチル (89-1, 110. 0mg, 91%)を得た。

【0470】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 14~7. 31 (10H, m), 7. 16 (2H, s), 4. 03 (4H, t, J=6. 6Hz), 3. 88 (6H, s), 2. 60 (4H, t, J=7. 6Hz), 1. 66~1. 90 (4H, m), 1. 57~1. 71 (4H, m), 1. 31~1. 54 (8H, m).

【0471】実施例89-2

4, 5-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸(89-2)の合成

4, 5-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸ジメチル (89-1, 93. 0mg, 0. 1701mmol), メタノール (4mL), THF (2mL), 水 (1. 5mL) 及び水酸化カリウム (1. 5g) を実施例01-3と同様に処理することにより, 4, 5-ビス(6-フェニルヘキシルオキシ)フタル酸 (89-2, 43. 6mg, 49%)を得た。

【0472】MS (FAB, POS) m/z: 519

[M+H]⁺, 541 [M+Na]⁺.
NMR (CDCl₃) ppm: 7.39 (2H, s), 7.12~7.30 (10H, m), 5.55 (2H, br s), 4.08 (4H, t, J=6.6 Hz), 2.61 (4H, t, J=7.5 Hz), 1.78~1.92 (4H, m), 1.58~1.72 (4H, m), 1.35~1.55 (8H, m).

【0473】試験例

試験例1

スクアレン合成酵素阻害活性の測定

スクアレン合成酵素阻害活性は後述の試験例2、及び試験例3で示した酵素液を使用して次のように測定した。0.125 μCi/ml の [¹⁻³H] ファルネシルピロリン酸 (NEN 15 Ci/mmol) e, 4.84 mM ファルネシルピロリン酸, 1 mM の NADPH (還元型ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリン酸), 5.5 mM MgCl₂, 11 mM KF, 3 mM DTT, 1 mg スクアレン, 50 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) 及び被験薬剤 (水溶液又はDMSO 溶液) を含む溶液 (全量 200 μl) に、試験例2、及び試験例3で調製した酵素液 (蛋白量: 真菌由来の酵素の場合 2~5 μg, 哺乳類由来の酵素の場合 20~50 μg) を添加し, 30°C で 30 分間反応させた。200 μl のエタノールを加え反応を停止し, 400 μl のヘプタンを添加して混合した。遠心分離後ヘプタン層を回収し、液体シンチレーションカウンターにてその放射活性を測定した。スクアレン合成酵素阻害活性の%阻害は、式:

$$\{1 - (\text{試料-ブランク}) / (\text{対照-ブランク})\} \times 100$$

によって計算した。試験化合物の濃度対%阻害の対数をプロットすることにより IC₅₀ 値を決定した。IC₅₀ はかかるプロットから決定される 50% 阻害を与える阻害物質の濃度である。

【0474】スクアレン合成酵素の調製

試験例2

真菌の酵素の調製

真菌は YPG [0.5% バクトイーストエキストラクト (Bacto yeast extract, Difco), 1% バクトペプトン (Bacto peptone, Difco) および 2% グルコース] 培地で対数期後期まで培養後、菌体を低速回転 (1500 × g, 5分, 4°C) により集め、0.1M リン酸バッファー (pH 7.0) で洗浄した。菌体を細胞破碎用バッファー [0.1M リン酸バッファー (pH 7.0), 30 nM ニコチンアミド, 5 mM MgCl₂, 5 mM グルタチオン] に均一に懸濁し、超音波破碎器で氷温下、ソニケーション (1分 × 10 回) し、細胞を破碎した。これを低速遠心にかけて未破碎の菌体を取り除いた後、更に 8000 × g (4°C) の遠心にかけてその

上清を分離した。これを酵素液とし、蛋白量を定量した後、小分けして -80°C に保存した。

【0475】試験例3

ラットの酵素の調製

ラットの肝臓の酵素液調製は以下のようにした。ラットを脱血後、肝臓を摘出し、氷冷したホモジネーションバッファー [50 mM MOPS (pH 7.4), 40 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 10 mM 2-メルカプトエタノール] を肝臓 5 g 当たり 10 ml 加え、はさみを用いて細かく切り刻んだ。これを氷中にテフロンホモジナイザーで 50 往復することにより、ホモジナイズした。遠心 (5000 × g, 10 分, 4°C) して得られた上清をガーゼで濾過し、更に 15000 × g, 15 分, 4°C の遠心を行い、上清をガーゼにて濾過した。これを酵素液とし、蛋白量を定量した後、小分けして -80°C に保存した。

【0476】試験例4

液体ミクロ希釈法による抗真菌活性の測定

真菌に対する活性は 96 穴プレートを用いた液体ミクロ希釈法により求めた。化合物は DMSO に 5 mg/ml で溶解したのち DMSO により 2 倍希釈列を作製し、マイクロプレートの各ウェルに 1 μl ずつ分注した。マイクロプレートの各ウェルに RPMI 培地 (0.165 M の MOPS により pH 7.0 に調整した RPMI 1640 培地) または SDB (Sabouraud dextrose broth) [1% バクトペプトン (Bacto peptone, Difco) および 2% グルコース] 培地を 99 μl ずつ分注した。カンジダ・アルビカンスは YPGA [0.5% バクトイーストエキストラクト (Bacto yeast extract, Difco), 1% バクトペプトン (Bacto peptone, Difco), 1.5% バクトアガ (Bacto agar, Difco) および 2% グルコース] 斜面培地で 1 日または 2 日間培養後、菌体を RPMI 培地または SDB 培地に懸濁し、2 × 10³ 細胞/ml とした。アスペルギルス・フミガツス胞子は十分に胞子形成された PDA (potato dextrose agar) 斜面培地から 0.05% の Tween 80 を含む生理食塩水で回収し、接種菌 5 × 10³ 胞子/ml を得るように培地で希釈した。接種菌液をそれぞれ 100 μl ずつマイクロプレートの各ウェルに分注した。試験される最終薬剤濃度は 2.5~0.2 μg/ml の範囲にあった。カンジダについてはマイクロプレートを 35°C で 15~24 時間インキュベーション後にマイクロプレートリーダーにて濁度を測定し、薬剤なしコントロールに比較し増殖が 50% 阻害された濃度 (IC₅₀) を求めた。アスペルギルスについては 27°C で 48~36 時間インキュベーション後に濁度を測定し、IC₅₀ を求めた。

【0477】試験例5

コレステロール生合成阻害活性の測定法

コレステロール生合成阻害試験はヒト肝癌由来のHep G2細胞株を用いて行った。6穴プレートに Hep G2細胞を 200万個/m²入れ、37°C、5%炭酸ガス孵卵器中にて 2日間培養を行い、試験化合物の一量を含む溶液5μlを加え 1時間培養した後、0.3μCiの [¹⁴C]酢酸ナトリウムを加え、さらに 2時間培養した。培養後の細胞を 1mlのケン化溶液(15%氷酸カリウム、50%エタノール、0.1%ピロガロール)に溶解し、90°Cで 2時間ケン化を行った後、1.5mlのヘプタンを加え、コレステロールをヘプタン層に抽出し、減圧下で抽出物を乾固した。乾固体を少量のヘプタンに再溶解し、展開溶媒(ヘプタン:ジイソプロピルエーテル:酢酸エチル:酢酸=60:40:34.7:4)を用いて薄層クロマトグラフ

イー上に展開し、展開されたコレステロールの放射活性を測定することにより、薬剤を加えなかったコントロールに比較し、コレステロール生合成が 50%阻害された濃度(I_{C50})を求めた。

【0478】スクアレン合成酵素阻害活性及び抗真菌活性

表1～表4に代表的な実施例化合物のスクアレン合成酵素阻害活性(I_{C50}値)データを示す。本願化合物は真菌(*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*)由來のスクワレン合成酵素を強く阻害し、抗真菌剤の有効成分として有用であることが示された。また一方、本願化合物はラット由來のスクワレン合成酵素も強く阻害し、高コレステロール血症、高脂血症等の有効成分として有用であることが示された。

【0479】

【表1】

表1. 実施例化合物のスクアレン合成酵素阻害活性(1)

実施例化合物 X ¹	X ²	IC50 (μg/ml)			rat liver
		A.fum. ¹⁾	C.alb. ²⁾	rat	
02-2	bishomogeranyl	bishomogeranyl	1.4	0.68	3.85
03-3	farnesyl	3-PhOPh(CH ₂) ₄	0.41	0.11	0.72
04-2	Ph(CH ₂) ₄	Ph(CH ₂) ₄	>10	9.8	>10
06-4	Me(CH ₂) ₁₁	Ph(CH ₂) ₅	6.3	2.3	>10
07-4	Me(CH ₂) ₁₁	Ph(CH ₂) ₆	2.4	0.53	7.0
08-3	Ph(CH ₂) ₆	Ph(CH ₂) ₆	9.2	2.0	>10
09-4	Me(CH ₂) ₁₁	Ph(CH ₂) ₄	3.0	0.61	5.2
10-4	Me(CH ₂) ₁₁	Ph(CH ₂) ₃	3.8	2.6	>10
11-3	Ph(CH ₂) ₅	Ph(CH ₂) ₅	3.7	1.2	>10
12-3	Me(CH ₂) ₅	Ph(CH ₂) ₆	4.2	3.7	8.8
13-3	Me(CH ₂) ₅	Ph(CH ₂) ₅	>10	5.7	>10
14-3	Me(CH ₂) ₈	Ph(CH ₂) ₅	4.8	4.1	>10
16-2	geranyl	geranyl	7.3	5.9	>10
17-2	farnesyl	farnesyl	2.7	0.67	10
18-2	β-Np(CH ₂) ₃	β-Np(CH ₂) ₃	2.7	0.72	7.5
22-2	α-NpO(CH ₂) ₃	α-NpO(CH ₂) ₃	>10	0.51	>10
23-2	β-NpO(CH ₂) ₂	β-NpO(CH ₂) ₂	5.7	2.2	7.2
25-2	α-Fu(CH ₂) ₅	α-Fu(CH ₂) ₅	5.2	2.7	>10
27-2	4-biphenylCH ₂	4-biphenylCH ₂	6.9	3.1	>10
30-2	α-Np(CH ₂) ₂	α-Np(CH ₂) ₂	>10	3.45	>10
31-2	α-Np(CH ₂) ₄	α-Np(CH ₂) ₄	3.7	0.45	4.9
32-3	bishomogeranyl	β-Np(CH ₂) ₃	2.0	0.35	4.8
33-2	farnesyl	β-Np(CH ₂) ₃	1.2	0.29	7.9
34-2	3-PhOPhCH ₂	3-PhOPhCH ₂	2.4	0.96	4.3

1) *Aspergillus fumigatus*, 2) *Candida albicans*.

表2. 実施例化合物のスクアレン合成酵素阻害活性(2)

実施例化合物 X ¹	X ²	IC ₅₀ (μg/ml)		
		A.fum. ¹⁾	C.alb. ²⁾	rat liver
35-2 4-BnOPhCH ₂	4-BnOPhCH ₂	>10	4.3	>10
36-2 3-BnOPhCH ₂	3-BnOPhCH ₂	6.9	0.76	>10
38-2 CH ₃ (CH ₂) ₁₁	β-Np(CH ₂) ₃	3.1	0.96	>10
39-3 β-Np(CH ₂) ₃	bishomogeranyl	0.48	0.35	0.82
40-2 farnesyl	bishomogeranyl	0.53	0.41	1.9
43-2 3-PhOPh(CH ₂) ₂	3-PhOPh(CH ₂) ₂	1.6	0.47	0.95
45-3 bishomogeranyl	PhO(CH ₂) ₄	4.2	2.3	>10
46-4 Ph(CH ₂) ₅	bishomogeranyl	0.60	0.48	0.67
47-2 Ph(CH ₂) ₅	β-Np(CH ₂) ₃	2.1	0.57	5.2
48-4 Ph(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	bishomogeranyl	1.1	1.3	3.9
49-2 Ph(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	β-Np(CH ₂) ₃	7.4	3.1	>10
50-3 β-Np(CH ₂) ₃	Ph(CH ₂) ₅	>10	1.3	>10
51-2 bishomogeranyl	Ph(CH ₂) ₅	2.6	1.4	7.3
52-2 3-BzPh(CH ₂) ₂	3-BzPh(CH ₂) ₂	>10	6.8	>10
54-3 farnesyl	α-Np(CH ₂) ₄	0.70	0.34	5.0
55-3 farnesyl	3-PhOPhCH ₂	0.53	0.29	0.44
56-3 farnesyl	3-PhOPh(CH ₂) ₃	0.40	0.29	0.80
57-3 farnesyl	4-mClPhOPh(CH ₂) ₄	5.8	0.41	>10
58-2 4-mClPhOPh(CH ₂) ₄	4-mClPhOPh(CH ₂) ₄	5.3	0.55	>10
59-2 4-PhOPh(CH ₂) ₄	4-PhOPh(CH ₂) ₄	1.8	0.39	5.4
60-2 3-PhOPh(CH ₂) ₃	3-PhOPh(CH ₂) ₃	0.58	0.52	1.9
61-2 3-PhOPh(CH ₂) ₄	3-PhOPh(CH ₂) ₄	0.86	0.41	4.2
62-3 farnesyl	3-BnOPhCH ₂	0.95	0.41	4.6
63-2 4-(3PyCH ₂)PhCH ₂	4-(3PyCH ₂)PhCH ₂	>10	2.4	>10

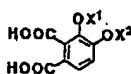
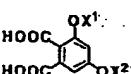
1) *Aspergillus fumigatus*, 2) *Candida albicans*

30

[0481]

【表3】

表3. 実施例化合物のスクアレン合成酵素阻害活性(3).

実施例化合物 X ¹	X ²	IC ₅₀ (μg/ml)			rat liver
		A.fum. ¹⁾	C.alb. ²⁾		
					
64-2	2-BnOPhCH ₂	2-BnOPhCH ₂	2.8	0.44	>10
66-2	3-(2-BnPhO)PhCH ₂	3-(2-BnPhO)PhCH ₂	2.76	1.60	7.78
67-6	3-(2-ClBnO)PhCH ₂	3-(2-ClBnO)PhCH ₂	3.03	0.60	6.29
68-2	3-(3-ClBnO)PhCH ₂	3-(3-ClBnO)PhCH ₂	2.95	1.85	6.15
69-2	3-(4-ClBnO)PhCH ₂	3-(4-ClBnO)PhCH ₂	2.87	1.14	>10
71-3	p-terphenylCH ₂	farnesyl	>10	0.76	>10
72-2	3-(2-BnPhO)PhCH ₂	farnesyl	<0.1	0.34	1.8
73-3	farnesyl	p-terphenylCH ₂	<0.1	4.1	>10
74-3	farnesyl	3-(2-BnPhO)PhCH ₂	0.26	0.24	1.9
					
01-3	farnesyl	β-Np(CH ₂) ₃	0.31	0.19	0.67
75-2	β-Np(CH ₂) ₃	β-Np(CH ₂) ₃	2.1	0.60	4.9
76-2	farnesyl	farnesyl	>10	0.89	>10
77-2	3-PhOPh(CH ₂) ₃	3-PhOPh(CH ₂) ₃	0.66	0.30	3.98
78-2	farnesyl	3-PhOPh(CH ₂) ₃	1.65	0.44	1.16
80-3	farnesyl	p-terphenylCH ₂	0.17	0.29	6.7
81-3	farnesyl	3-(2-BnPhO)PhCH ₂	2.2	0.40	4.7
82-2	Me	farnesyl	2.1	4.7	5.9
83-2	bishomogeranyl	bishomogeranyl	1.2	0.74	2.9
84-2	Me	(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₂ βNp)(3,4-diClBn)	1.37	0.37	0.50

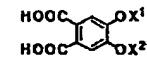
1) *Aspergillus fumigatus*, 2) *Candida albicans*

30

【0482】

【表4】

表4. 実施例化合物のスクアレン合成酵素阻害活性(4)

実施例化合物 X ¹	X ²	IC ₅₀ (μg/ml)			rat liver
		A.fum. ¹⁾	C.alb. ²⁾		
					
86-2	bishomogeranyl	bishomogeranyl	1.7	1.0	5.0
87-2	Ph(CH ₂) ₅	Ph(CH ₂) ₅	>10	5.4	6.3

1) *Aspergillus fumigatus*, 2) *Candida albicans*

【0483】次に代表的な本願実施例化合物の抗真菌活性をアスペルギルス・フミガタス (*Aspergillus fumigatus*) 及びカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) を用いて測定した。その抗真菌活性 (IC₅₀ 値) を表5に

示す。本願化合物は強い抗真菌活性を示し、抗真菌剤の有効成分として有用であることが示された。

【0484】

【表5】

50

表5. 実施例化合物の抗真菌活性

実施例化合物 X ¹	X ²	IC ₅₀ (μg/ml)	
		A.fum. ¹⁾	C.alb. ²⁾
		(PMIR ³⁾)	(SDB ⁴⁾)
01-3 farnesyl	β-Np(CH ₂) ₃	>25	0.284
02-2 bis(homogeranyl)	bishomogeranyl	0.28	>25
09-4 Me(CH ₂) ₁₁	Ph(CH ₂) ₄	>25	1.27
10-4 Me(CH ₂) ₁₁	Ph(CH ₂) ₃	>25	0.72
11-3 Ph(CH ₂) ₅	Ph(CH ₂) ₅	>25 (24.055 ⁴⁾)	>25
22-2 α-NpO(CH ₂) ₃	α-NpO(CH ₂) ₃	18.6	>25
41-2 7-octenyl	7-octenyl	>25	11.0
45-3 bishomogeranyl	PhO(CH ₂) ₄	>25 (21.65 ⁴⁾)	>25

1) *Aspergillus fumigatus*, 2) *Candida albicans*,

3) RPMI 培地, 4) Sabouraud dextrose broth.

【0485】次に本願の代表的な実施例化合物のコレステロール阻害活性 (IC₅₀ 値) の測定データを表6に示す。本願化合物は強くコレステロール阻害活性を示し高コレステロール血症、高脂血症等の循環器疾患治療薬の

有効成分として有用であることが示された。

【0486】

【表6】

表6. 実施例化合物のコレステロール生合成阻害活性 (Hep G2 cell)

実施例番号	構造	IC ₅₀ (μg / ml)
01-3		65.5
02-2		60.4

【0487】

【発明の効果】本発明化合物は、スクアレン合成酵素阻害活性を有し、真菌症治療薬等の感染症治療薬、または、高コレステロール血症、高脂血症、および動脈硬化症等の循環器疾患治療薬等の医薬品として有用である。

【0488】参考例

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチルの合成

参考例1

3, 4-ビスベンジルオキシ安息香酸の合成

3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル (10. 00 g, 54. 89 mmol) をDMF (200 mL) に溶解し、炭酸カリウム (16. 79 g, 121. 48 mmol) 及び臭化ベンジル (13. 38 mL, 19. 24 g, 112. 49 mmol) を加え、3日間攪拌。反応液に水を加え、エーテルで抽出。エーテル層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、残渣 (21. 37 g)を得た。得られた残渣 (21. 37 g) をエタノール (90 mL) に溶解し、次いで水 (30 mL)、水酸化カリウム (25 g) を加え、18時間攪拌。反応液に3N-塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、得られた結晶をエーテル-ヘキサンの混合溶媒で洗浄することにより、標記化合物 17. 26 g (94%)を得た。

【0489】参考例2

3, 4-ビスベンジルオキシ安息香酸1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミドの合成

3, 4-ビスベンジルオキシ安息香酸 (17. 26 g, 51. 62 mmol) をベンゼン (104 mL) に溶解し、塩化チオニル (11. 30 mL, 18. 43 g, 154. 92 mmol) を加え、外温100°Cで50分間攪拌。更に、塩化チオニル (11. 30 mL, 18. 43 g, 154. 92 mmol) を加え、外温120°Cで2時間攪拌。過剰の塩化チオニルとベンゼンを常圧で溜去し、更にトルエン共沸を2度行い、塩化メチレンに溶解した。得られた塩化メチレン溶液を外温0°Cで1, 1-ジメチルエタノールアミンの塩化メチレン (100 mL) 溶液に加え、室温で3日間攪拌。反応液にエーテル (300 mL) を加え、析出した結晶を溜去。濾液に塩化メチレン (200 mL) を加え、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、残渣 (20. 55 g)を得た。得られた残渣にエーテル-ヘキサンの混合溶媒を加え、結晶化することにより、標記化合物 17. 41 g (83%)を得た。

【0490】参考例3

3, 4-ビスベンジルオキシ-1-(4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)ベンゼンの合成

3, 4-ビスベンジルオキシ安息香酸1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミド (17. 26 g, 42.

57 mmol) を塩化チオニル (9. 3 mL, 15. 17 g, 127. 51 mmol) に溶解した後、エーテル (200 mL) を加え、結晶化。得られた結晶を溜取し、エーテルで洗浄。この結晶をエタノール (200 mL) に溶解し、20%水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、室温で15時間攪拌。反応液に水 (400 mL) を加え、エーテルで抽出。エーテル層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、残渣 (18. 15 g)を得た。得られた残渣を塩化メチレン-エーテルで再結晶することにより、標記化合物 15. 02 g (91%)を得た。

【0491】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 59 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 50 (1H, d, J = 8. 4, 2. 0 Hz), 7. 26~7. 53 (10H, m), 6. 92 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 5. 18 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 4. 06 (2H, s), 1. 36 (6H, s).

【0492】参考例4

2, 3-ビスベンジルオキシ-6-(4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)安息香酸メチルの合成

3, 4-ビスベンジルオキシ-1-(4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)ベンゼン (13. 50 g, 34. 84 mmol) をジメトキシエタン (176 mL) に溶解し内温-60~-55°Cでn-ブチルリチウム 1. 68 M ヘキサン溶液 (21. 89 mL, 21. 89 mmol) を加え、-20°Cまで昇温。次いでクロロ炭酸メチル (2. 71 mL, 3. 31 g, 35. 03 mmol) を加え、室温まで昇温。反応終了後、溶媒を溜去し、水を加え、エーテルで抽出。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、残渣 (16. 10 g)を得た。得られた残渣シリカゲルカラムクロマトにて精製し、標記化合物 14. 26 g (92%)を得た。

【0493】NMR (CDCl₃) ppm: 7. 64 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 28~7. 47 (10H, m), 7. 02 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 5. 18 (2H, s), 5. 06 (2H, s), 4. 03 (2H, s), 3. 81 (3H, s), 1. 32 (6H, s).

【0494】参考例5

3, 4-ビスベンジルオキシフタル酸ジメチルの合成

2, 3-ビスベンジルオキシ-6-(4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)安息香酸メチル (14. 26 g, 32. 01 mmol) を酢酸エチル (160 mL) に溶解し、次いで次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (320 mL) 及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム (10. 7 mg, 0. 3201 mmol) を加え、室温にて16時間攪拌。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去した。得られた残渣をメ

タノール (250mL) - THF (50mL) の混合溶液に溶解し、5%水酸化ナトリウム水溶液 (150mL) を加え、室温にて16時間攪拌。反応液に3N-塩酸 (62mL) を加えて濃縮。更に3N-塩酸 (31mL) 及び水を加え、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、残渣 (12.63g)を得た。

[0495] 得られた残渣 (12.63g) をDMF (250mL) に溶解し、炭酸カリウム (13.27g, 96.01mmol) 及びヨウ化メチル (5.98mL, 13.63g, 96.06mmol) を加え、室温にて6日間攪拌。反応液に水を加え、エーテルで抽出。エーテル層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、残渣 (12.33g)を得た。得られた残渣 (12.33g) をシリカゲルカラムクロマトで精製を行った後、得られた結晶をエーテル-ヘキサンの混合溶液で洗浄することにより、標記化合物9.80g (75%)を得た。

NMR (CDCl₃) ppm: 7.78 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.28~7.46 (10H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.7Hz), 5.21 (2H, s), 5.06 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s)。

[0496] 参考例6

3, 4-ジヒドロキシフタル酸ジメチルの合成

3, 4-ビスベンジルオキシフタル酸ジメチル (2.00g, 49.21mmol) をメタノール (49mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%wet, 0.20g) を加え、水素気流下、室温にて15時間攪拌。触媒を滤去した後、溶媒を溜去し、標記化合物1.11g (100%)を得た。

NMR (CDCl₃) ppm: 7.07 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.2Hz), 3.93 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.66 (2H, brs)。

[0497] 参考例7

3, 4-ジメトキシ安息香酸-1-ジエチルアミドの合成

窒素気流下、3, 4-ジメトキシ安息香酸 (50.00g, 274.5mmol) をTHF (500mL) に塩化チオニル (30.0mL, 48.93g, 411.3mmol) を加え、外温150°Cで1.5時間攪拌。反応液にベンゼンを加え、常圧で過剰の塩化チオニルを共沸させ溜去 (2回) することにより塩化3, 4-ジメトキシ安息香酸を得た。ジエチルアミン (85.2mL, 60.24g, 823.6mmol) をベンゼン (100mL) に溶解し、氷冷下、この溶液に塩化3, 4-ジメトキシ安息香酸のベンゼン (80mL) 溶液を滴下し、室温で30分間攪拌。反応液を水で洗浄し、この洗液をエーテルで抽出。抽出液と洗浄した反応液を合わ

せ。1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒溜去を行い、残渣 (62.48g)を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより3, 4-ジメトキシ安息香酸-1-ジエチルアミド (57.55g, 88%)を得た。

[0498] NMR (CDCl₃) ppm: 6.95 (1H, dd, J = 1.9, 8.7Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.7Hz), 3.89 (6H, s), 3.40 (4H, brs), 1.18 (6H, t, J = 7.1Hz)。

[0499] 参考例8

3, 4-ジメトキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミドの合成

アルゴン気流下、3, 4-ジメトキシ安息香酸ジエチルアミド (25.00g, 105.4mmol) をTHF (500mL) に溶解し、テトラメチルエチレンジアミン (17.5mL, 13.48g, 116.0mmol) を加え、内温-67~-73°C (外温-78°C) でsec-ブチルリチウム 1.12Mシクロヘキサン溶液を25分間かけて加え、同温で2時間攪拌。次いで反応液に過剰のドライアイスを加え、室温まで2時間攪拌。反応液の溶媒を溜去し、10%炭酸カリウム水溶液を加えてエーテル洗浄。この水層を6n-塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を溜去し、残渣 (28.72g)を得た。得られた残渣をDMF (300mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (21.36g, 158.1mmol), ジシクロヘキシカルボジイミド (32.62g, 158.1mmol) 及びジメチルアミン (10.62g, 235.6mmol) のDMF (50mL) 溶液を加え、外温0°で2時間、室温で20時間攪拌。酢酸エチルを加えて析出した結晶を滤去。水を加え、酢酸エチルで抽出。抽出液を1n-水酸化ナトリウム、1N-塩酸及び飽和食塩水で洗浄。硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒溜去し、残渣 (25.83g)を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、再結晶エーテル-ヘキサンを行い、3, 4-ジメトキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (7.14g, 22%)を得た。

[0500] NMR (CDCl₃) ppm: 6.99 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.7Hz), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.62 (1H, qui, J = 7.0Hz), 3.38 (1H, qui, J = 7.0Hz), 3.25 (1H, qui, J = 7.2Hz), 3.15 (1H, qui, J = 7.2Hz), 3.01 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 1.13 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.09 (3H, qui,

1. 96

【0501】参考例09

3, 4-ジヒドロキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミドの合成

アルゴン気流下、3, 4-ジメトキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (1. 00 g, 3. 24 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、三臭化ホウ素 (1. 53 ml, 4. 05 g, 16. 16

mmol) の塩化メチレン溶液 (10 ml) を加え、室温で3時間攪拌。氷冷下、反応液に水及び飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒溜去。残渣 (0. 91 g) をメタノール-エーテルで再結晶を行うことにより3, 4-ジヒドロキシフタル酸-1-ジエチルアミド-2-ジメチルアミド (0. 77 g, 85%)を得た。

フロントページの続き

(51) Int.C1.⁶ 識別記号

C 0 7 C	51/06
	51/09
	69/92
	235/34
C 0 7 D	213/30
	307/42

F I

C 0 7 C	51/06
	51/09
	69/92
	235/34
C 0 7 D	213/30
	307/42

(72) 発明者 池田 龍治

群馬県高崎市岩鼻町239

(72) 発明者 高塙 一俊

群馬県高崎市岩鼻町239